

THESIS

München

1968

Der Weg des Blutergelenks zur Arthrose

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

Dagmar Stelzl

Aus der Orthopädischen Klinik und Poliklinik der Universität München

(Direktor Professor Dr. Max Lange)

"DER WEG DES BLUTERGELENKES ZUR ARTHROSE"

Inauguraldissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von

Dagmar Stelzl

München

1968

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:..... **Dr. G. Glogowski**.....
Mitberichterstatter:..... **Prof. Dr. M. Lange**.....
Dekan:..... **Prof. Dr. Marguth**.....
Tag der mündlichen Prüfung:..... **19. 12. 1968**.....

INHALTSVERZEICHNIS

I.	Einleitung - Problemstellung	Seite	3
II.	Medizin-historischer Überblick	Seite	4
III.	Das Vererbungsproblem	Seite	6
IV.	Klinik der Haemophilie	Seite	8
V.	Kasuistik	Seite	11
VI.	Klinik des Haemarthros	Seite	21
VII.	Pathologisch-anatomische und pathologisch-histologische Befunde des Haemarthros	Seite	25
VIII.	Röntgenologie des Haemarthros	Seite	29
IX.	Neueste biochemische Erkenntnisse auf dem Gebiet der Arthroseforschung	Seite	34
X.	Diskussion	Seite	42
XI.	Zusammenfassung	Seite	45
XII.	Literaturverzeichnis	Seite	46



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. Einleitung – Problemstellung

Die Haemophilie zeichnet sich durch Blutungsneigung, Auftreten von spontanen Blutungen und schwerer Blutstillbarkeit aus. Durch die großen Fortschritte auf dem Gebiet der Gerinnungsphysiologie und Genetik, die in den letzten Jahrzehnten erzielt wurden, ist es möglich, die Haemophilie klar gegen andere hämorrhagische Diathesen abzugrenzen.

Die echte Bluterkrankheit ist eine geschlechtsgebundene, rezessive Erbkrankheit. Sie tritt in zwei pathogenetisch verschiedenen Formen auf: Haemophilie A und B, wobei die Haemophilie A häufiger in Erscheinung tritt. Beide Formen werden nach dem gleichen Vererbungsmodus übertragen; ihr klinisches Erscheinungsbild stimmt überein.

Die größte Belastung der Bluter sind die häufig rezidivierenden Gelenkergüsse und die daraus resultierenden Gelenkveränderungen. Bei fast allen Haemophilen kommt es im Laufe ihres Lebens zu Blutungen ins Gelenk. Diese Blutungen führen schon im jugendlichen Alter zu schweren und verunstaltenden Gelenkveränderungen mit Funktionsstörungen bis zur völligen Verkrüppelung.

Vereinzelte pathologisch-anatomische und pathologisch-histologische Untersuchungen der Blutergelenke vermitteln einen Überblick über die makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen im Gelenk. Durch diese Befunde kann man die durch die häufigen Gelenkergüsse verursachten, schrittweise sich entwickelnden Gelenksveränderungen zurückverfolgen.

In den letzten Jahren sind zu den pathologisch-anatomischen und histologischen Erkenntnissen über das Blutergelenk neue Befunde auf dem Gebiet der Biochemie gekommen. Diese Fragen sind noch Gegenstand der Forschung.

Biochemische Untersuchungen der Gelenkverhältnisse bei Arthrosis deformans und rheumatischen Gelenkaffektionen sind in den vergangenen Jahren mehrfach veröffentlicht worden. Die Arthroseforschung hat große Fortschritte gemacht, und die Vorstellung patho-histologischer und patho-physiologischer Veränderungen bei Gelenkerkrankungen ist wesentlich verbreitert. Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel den heutigen Literaturstand dahingehend auszuwerten, ob die Destruktionen des Blutergelenkes der Arthrose adaequat sind.

II. Medizin-historischer Überblick

Die Haemophilie läßt sich in der Geschichte weit zurückverfolgen. Die ersten geschichtlichen Spuren finden sich nach der Forschung von Rothschild schon im 2. Jahrhundert nach Christus. Im "Talmud babli" sind im Zusammenhang mit den religiösen Beschneidungsvorschriften mehrere Stellen enthalten, die nicht nur auf die Blutungsneigung, sondern auch auf deren Vererbung und zwar Vererbung nur auf die männlichen Familienmitglieder hinweisen und auf die Erbübertragung der Blutungsanlage durch die Mütter.

Im ärztlichen Schrifttum taucht die Bluterkrankheit als morbus sui generis erst 900 Jahre später auf. Der arabische Arzt Alzaharavius (gestorben 1107) schildert die Haemophilie als eine Krankheit mit Neigung zu unstillbaren Wund- und Schleimhautblutungen, die ausschließlich Männer befällt und familiär auftritt. Erstaunlich ist, daß nun in medizinischen Schriften des ganzen weiteren Mittelalters keine Aufzeichnungen vorhanden sind.

Erst wieder im 18. Jahrhundert wird über ein familiäres Auftreten abnormer Blutungsneigungen berichtet und zwar von Sir W. Fordyce aus dem Jahr 1784. Die erste deutsche Mitteilung wird über eine sächsische Bluterfamilie von einem unbekannten Verfasser 1783 veröffentlicht. Die Bezeichnung "Haemophilie" wird von F. Hopf, einem Schüler J.L. Schönleins, des bekannten Würzburger und Berliner Klinikers, 1828 geprägt und durch Schönleins zahlreiche Veröffentlichungen eingebürgert.

Populär wird die Bluterkrankheit Mitte des 19. Jahrhunderts, als die haemophile Anlage durch die Kinder der Königin Viktoria von England in fast alle Fürstenhöfe Europas eindringt. Über das eigentliche Wesen der Haemophilie ist zu diesem Zeitpunkt noch nichts bekannt. Daher wurde eine große Anzahl zum Teil sich widersprechender Theorien aufgestellt. Schönlein stellt die Erkrankung mit der Sklerose und Herzzyanose in Beziehung. Andere Autoren halten die Blutkrankheit für eine Abart der Gicht, einige setzen mit Skorbut eine Verbindung. Die Arbeiten von Grandidier 1832, Otto 1803, Wachsmuth 1849, Virchow 1854, Kehrer, 1876, Immermann 1876, Lossen 1877 seien aus dem immer mehr anschwellendem Schrifttum des 19. Jahrhunderts genannt.

Erst unser Jahrhundert bringt durch die Forschungen in der Haematologie Licht in viele ungeklärte Probleme. 1905 erkennt Sahli als wichtigstes Symptom der Haemophilie die Störung der Gerinnbarkeit des Blutes. Die biochemische Klärung der Blutgerinnung und der Blutgruppenserologie führt zu weiteren Ergebnissen, und es gelingt, die einzelnen Faktoren zu finden (- die nach der Reihenfolge der Entdeckung numeriert sind -), welche die Blutgerinnung er-

zeugen.

Entscheidend für die Haemophilieforschung und -therapie ist die Entdeckung des Faktors VIII (1936) durch Patek und Stentson und des Faktors IX (1952) durch Biggs und Mac Farlane in England, in Amerika durch Aggeler. Diese Entdeckung führt zur Aufteilung der klassischen Haemophilie in die Haemophilie A und die Haemophilie B und ihre exakte Einordnung in die Reihe der haemorrhagischen Diathesen.

Ein klassisches Symptom der Haemophilie, die Gelenkveränderungen, werden erst spät etwa vor 100 Jahren mit dem Grundleiden, der Gerinnungsstörung des Blutes, in Verbindung gebracht. Noch zur Zeit Grandidieres werden sie als Ausdruck einer besonderen rheumatischen oder gichtischen Dyskrasie oder als Tuberkulose aufgefaßt.

Dubois 1838 stellt Vermutungen über intra- und perikapsuläre Blutungen auf; er führt damit als erster die haemophilen Gelenkaffektionen auf die in den Gelenken erfolgenden Blutungen zurück. Doch setzt sich diese Ansicht erst langsam durch, obwohl auch Volkmann (1868) von spontanen und traumatischen Haemarthrosen bei Haemophilie spricht. Lemp berichtet anläßlich einer von Virchow 1857 vorgenommenen Sektion bei einem Bluter, daß "fast die ganze Synovialis des Kniegelenkes mit rötlichem Pigment bedeckt war".

Der eindeutige Beweis, daß die Gelenkblutungen die auslösende Ursache der haemophilen Gelenkveränderungen sind, wird erst durch Bockelmann (1881) erbracht anhand von Untersuchungen bei der Sektion eines Haemophilen. Sein Lehrer König teilt (1892) den Krankheitsverlauf des Haemarthros in drei Stadien ein. Diese Einteilung (auf Grund klinischer und pathologischer Untersuchungen) ist auch heute noch allgemein gültig.

An diese grundlegenden Forschungen von Bockelmann und König schließen sich eine Vielfalt von Arbeiten an, welche das haemophile Gelenk auf pathologische, histologische und röntgenologische Veränderungen untersuchen. Die meisten Autoren sind sich über die häufigen Gelenkkomplikationen bei Blutern einig (Chiari). Linser (1896) ist der Ansicht, daß Bluter ohne Gelenkveränderungen eine große Ausnahme darstellen und diese Gelenkbeteiligungen schon im jugendlichen Alter beginnen.

Mit dem Vererbungsproblem hat sich wissenschaftlich zuerst J.C. Otto (1803) befaßt. Nasse (1920) versucht an Hand einer Sammelstatistik erstmalig eine Vererbungsregel für die Haemophilie aufzustellen.

Weitere Autoren berichten nun über Bluterfamilien und ihre Stammbäume. Anhand dieser Stammbäume befaßt sich erstmals Schlössmann (1930) mit dem Vererbungsgang.

Der Erbgang der Haemophilie ist heute wohl geklärt. Es bleiben aber viele Fragen offen. Der heutige Forschungsstand soll aufgezeigt werden.

III. Vererbung

Zur Aufklärung des Erbganges der Haemophilie trägt die Erforschung von Blutersippen über mehrere Generationen hin wesentlich bei. Bekannt in der Literatur sind die Bluter von Tenna, die Bluter im Wald, die Bluterfamilie Mampel und die aus Kirchheim und aus Calmbach. Aufgeführt sind die genauen Stammbäume dieser Familien bei Schloessmann. Die Haemophilie tritt hauptsächlich bei der weißen Rasse und den Japanern auf, seltener bei der schwarzen Bevölkerung (Kühbäck, Hackenbroch, Ratnoff). Auch die geographische Verteilung ist eigenartig. In Deutschland tritt sie hauptsächlich in Württemberg gehäuft auf (Schloessmann).

Die Haemophilie A und B sind X-Chromosomal rezessiv vererblich. Die Anlage wird durch gesunde Konduktorinnen fast auf die Hälfte der Söhne übertragen, bei denen Manifestation eintritt. Die Hälfte der Töchter, welche die Anlage bekommen haben, sorgen für weitere Vererbung. Grundsätzlich ist die Haemophilie auch bei Frauen möglich. Nach Schloessmann (1930) und Sperling (1958) halten die Kombination von $x^H x^H$ als Letalfaktor. Brinkhaus kann auf Grund tierexperimenteller Untersuchungen (1950) an Hunden beweisen, daß diese Auffassung revidiert werden muß. In der Literatur sind die Fälle weiblicher Haemophilie A beschrieben bei Chapelle, Stefanovic, Pola; von Haemophilie B bei Härdisty, Mellmann, Niléhn mit Nilsson. Die weiblichen Bluter zeigen die gleichen haemophilen Symptome wie die männlichen (Vogel). Eine kritische Übersicht über das Weltchriftum der weiblichen Haemophilie findet sich bei Groß R. und Mammen D..

Die Anlagen für Faktor VIII und Faktor IX sind im x-Chromosom lokalisiert. Durch die chemische Verschiedenheit der Faktoren VIII, dessen Mangel bzw. Fehlen charakteristisch ist für Haemophilie A, und IX, der bei Haemophilie B mangelhaft oder gar nicht gebildet wird, scheidet eine Allelen-Vererbung aus (Koller). Vogel diskutiert die These, daß es sich um enggekoppelte Gene mit verwandter Funktion handelt, die im x-Chromosom lokalisiert sind. Für die enge Koppelung spricht, daß bei Mutationen nicht nur reine Haemophilie A oder B auftreten, sondern auch die Bildung von Faktor VIII und Faktor IX gleichzeitig gestört sein können (Hill, Blattner, Sjölin, Arezu, Vogel, Geiger). Hierbei sind also beide Genloci durch gleichzeitige Mutation gestört, es liegt eine "breite Mutation" vor. Nach Vogel kann auch eine Labilisierung des einen Locus durch die Mutation des nahe benachbarten zweiten auftreten.

Die Mutationen bei Haemophilie A und B liegen nach Soulier, Landbeck, Deutsch, Schmutzler, Biggs, Jung, Heni, Ottolander, Quick zwischen 25 und 50 %. Nach Soulier, Biggs, Ottolander sind die Mutationen gleichmäßig auf die Haemophilie A und B verteilt. Nach Quick ist sie, da das Verhältnis 5 : 1 von Haemophilie A : B ziemlich konstant bleibt, bei der Haemophilie A höher als bei Haemophilie B.

Ein zur Zeit in der Literatur viel diskutiertes Thema ist, wo die Mutation stattfindet, in der männlichen oder weiblichen Keimzelle (Haldane, Kosower, Schmutzler, Deutsch, Hermann, Landbeck, Lenz, Bitter, Adonian). Das Ergebnis dieser Arbeiten ist sehr widersprüchlich. Die Mutationsrate der Haemophilie beträgt nach Untersuchungen von Bitter $5,67 \times 10^{-5}$. Die sporadischen Fälle unterscheiden sich klinisch, vererbungsmäßig und im Hinblick auf Gerinnungsstörungen nicht von den erbten (Schmutzler).

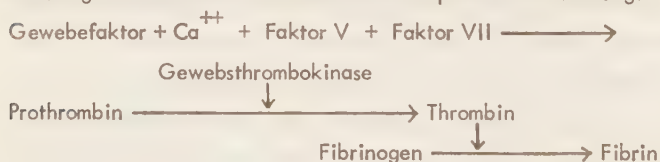
Bis vor kurzem werden die Konduktorinnen klinisch für vollkommen gesund gehalten. Bei Untersuchungen von sicheren Konduktorinnen findet Deutsch in der Mehrzahl der Fälle eine Faktor VIII-Konzentration von unter 50 %. Ebenfalls abnorm niedrige Werte bei sicheren Konduktorinnen finden Pitney, Lewis, Didisheim, Gugler, Bitter, Bentley, Nilsson, Rapaport, Deutsch, Joist, Schmutzler, Pola. Simpson spricht von einer prognostisch sicheren Konduktorin, wenn die Faktor IX-Konzentration 28 % unterschreitet. Auffällig ist, daß in Familien, in denen eine leichte Haemophilie vererbt wird, eine Faktor VIII-Konzentration zwischen 22 % und 18 % bei den Konduktorinnen vorliegt (Douglas, Vogel). Im Gegensatz zu Familien mit besonders starker AHG-Verminderung bieten die Konduktorinnen ein relativ normales Bild (Graham). Die Erkennung einer heterozygoten Trägerin des haemophilen Gen ist gerinnungsmethodisch schwierig. Margolius, Gardikas, Brinkhous lehnen die Möglichkeit der Erkennung mit den heute üblichen Untersuchungsmethoden der Faktorenkonzentration ganz ab, da die Schwankungsbreite von 39 - 71 % des normalen AHG-Gehaltes zu groß ist. Am klinischen Bild sind Konduktorinnen nicht zu erkennen. Nach Marx wird ein Teil durch verstärkte Blutungstendenz auffällig. In den letzten Jahren wird der Zusammenhang zwischen haemophilen Gen und der Faktorenkonzentration im Blut vielfältig diskutiert. Fischer, Pitney, Schmutzler, Brinkhous, Miller, Bond, Didisheim und Lewis, Deutsch seien aus der Vielzahl der Veröffentlichungen genannt. Die beiden rezessiv erblichen Haemophilieformen treten relativ häufig auf. Nach Untersuchungen von Marx gibt es etwa 40 Haemophile im Stadtgebiet von München bei ca. 1 Mill. Einwohner. Davon leiden 25 % an Haemophilie B. Bei Untersuchungen an einer größeren Patien-

tenzahl findet er 20 % Haemophilie B und 80 % Haemophilie A.

IV. Klinik der Haemophilie

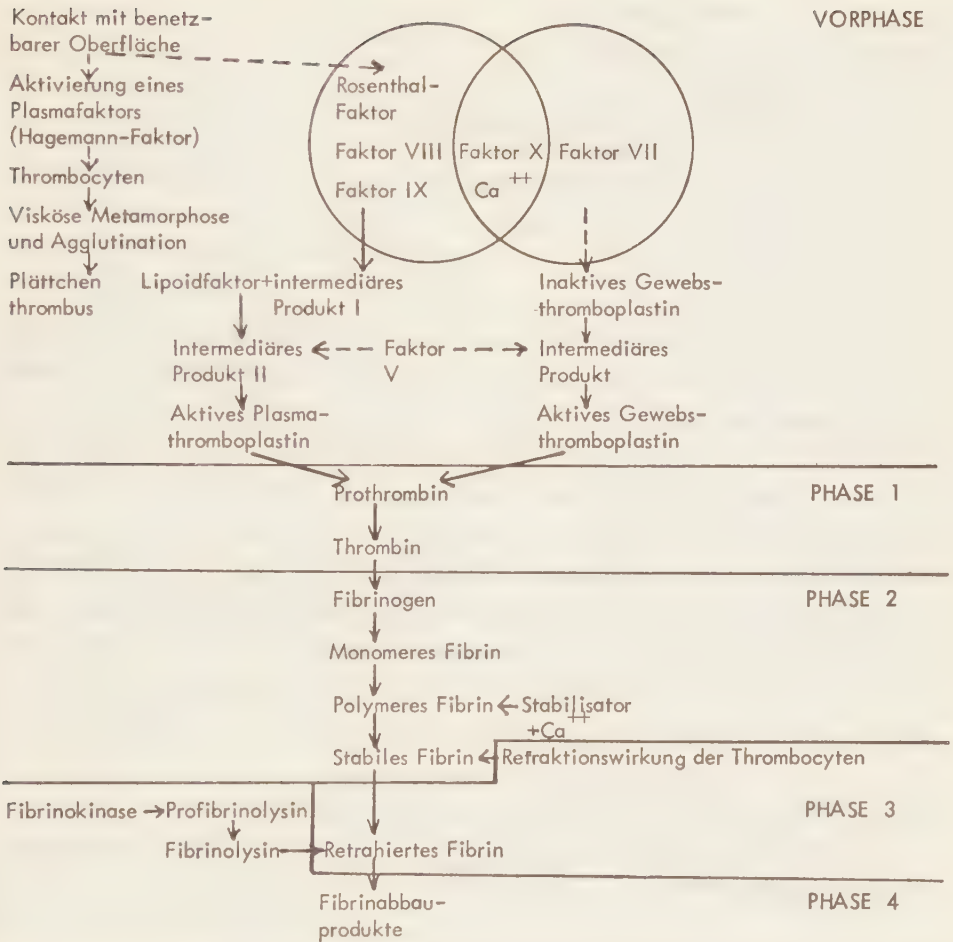
Der rezessiv geschlechtsgebundenen Haemophilie liegt kein einheitlicher Gerinnungsfaktor zugrunde, das Leiden erscheint aber klinisch als Einheit. Hervorgerufen wird die Haemophilie A oder klassische Haemophilie durch den Mangel oder die Aktivitätsminderung von Plasmafaktor VIII (= antihämphiles Globulin, = Antihämphilic Factor = AHF), und Haemophilie B (= Christmas Disease) durch Mangel oder Aktivitätsminderung von Plasmafaktor IX (= Antihämphiles Globulin B, Plasma Thromboplastincomponent = PTC oder Christmas Factor). Genaue chemische Charakterisierung der Faktoren findet man bei Landbeck, Aggeler, Deutsch, Marx, Brinkhous. Eine informatorische Übersicht über die Nomenklatur der Faktoren, die sehr uneinheitlich ist, gibt Kukowka.

Die Haemophilien A und B gehören infolge von plasmatischen Gerinnungsdefekten des Blutes zu den Koagulopathien. Die Störung liegt in der Vorphase des Gerinnungsprozesses. Durch den Mangel, bzw. das Fehlen des Faktors VIII bzw. IX kommt es zur mangelnden Bildung der aktiven Plasmathrombokinase. Die Gewebsthrombokinase ist auch beim Bluter vorhanden. Diese ermöglicht innerhalb von Sekunden eine partielle Gerinnung:



und einen primären, aber ungenügenden Blutungsstillstand (Koller).

Zur vollständigen Gerinnung führt normalerweise die Plasmathrombokinase, die erst innerhalb von Minuten aktiviert wird. Da bei der Haemophilie die Plasmathrombokinase ungenügend gebildet wird, kann es trotz normalen Prothrombingehaltes nicht ausreichend und rechtzeitig zur Thrombinbildung kommen. Der Gerinnungsprozess ist daher stark verzögert (Grunke).



Gerinnungsschema von Montigel.

Bei den haemophilen Blutungen kommt es nach mehr oder wenig langer Blutungszeit, die sich aber in normalen Grenzen hält, zum Sistieren und erst später zu einer fast unstillbaren Nachblutung.

Brinkhous, Graham, Vogel, Begemann, Ikkala, Kühböck, Ahlberg bezeichnen eine Haemophilie A bei der Plasmfaktor VIII-Konzentration von:

- 0 - 1 % als klassische, schwere Form,
 1 - 5 % als mäßig schwere Form,
 bis 15 % als milde Form
 bis 35 % als Subhaemophilie, klinisch latente Form.

Bei Haemophilie B spricht man bei Werten von:

- 0 - 3 % von schwerer,
 ab 8 - 10 % von leichter Form.

Innerhalb einer Bluterfamilie ist der Schweregrad gleich (Quick, Ramgren, Fonio, Schmutzler). Die Haemophilie äußert sich klinisch durch mehr oder weniger ausgeprägter Störung der Blutgerinnung. Kleine Verletzungen wie Zahnextraktionen können deswegen zum Exitus durch Verbluten führen.

Die erste Manifestation der Erkrankung ist bei der Haemophilie A in 54 % schon im ersten Lebensjahr, wobei die "schweren" Fälle überwiegen. Bei Haemophilie B 56 % im 1. - 6. Lebensjahr, hier überwiegen die mittelschweren Fälle (Künzer, Hrodek, Ramgren, Joist).

Beim Neugeborenen ist die Konzentration des Faktors VIII infolge des diaplacentaren Überganges der Faktorenkonzentration des mütterlichen Blutes gleich (Koch). Am ersten Lebenstag sinkt sie ab, wegen der geringen Halbwertszeit von Faktor VIII, die nur 4 - 12 Stunden beträgt (Landbeck). Es besteht also vom 1. Lebenstag an die Möglichkeit einer Blutung. Die Halbwertszeit des Faktors IX beträgt dagegen drei Wochen (Deutsch).

Die ersten Blutungen erfolgen hauptsächlich in die Mundhöhle (48 %) es folgen: subcutanes Haematom, Epistaxis, Haemarthros. (Autalowska). Die häufigsten Manifestationen sind nach Buchner, Achenbach:

	Haemophilie	
	A	B
Gelenksblutungen	84 %	100 %
Suggillationen, Suffusionen, Muskulatur	92 %	100 %
Nachblutungen nach Verletzungen	77 %	75 %
Mundschleimhautblutungen	59 %	58 %
Nasenblutungen	55 %	58 %

Fortsetzung:

Haemophilie

	A	B
Haematurie	50 %	33 %
Magen-Darm-Blutungen	19 %	42 %
Intraperitoneale Blutungen	7 %	8 %
Ohrenblutungen	2 %	0 %
Blutungen in die Augen	8 %	25 %
Blutungen in das ZNS	1 %	0 %
Nachblutungen nach Operationen	17 %	25 %
Nachblutungen nach Zahnextraktionen	43 %	33 %

Gelenkblutungen sind als führendes Symptom für die Haemophilie nahezu pathognomisch (Schmutzler, Buchner, Koller).

Wilkinson findet nicht immer eine absolute Korrelation von AHG-Gehalt und klinischem Schweregrad. Die Stärke der Blutung soll auch von psychischen Faktoren abhängen (Lucas). Das Temperament des Patienten und die Fürsorge der Mutter spielen nach Biggs, Heni bei der Verkrüppelung eine große Rolle. Auch sei die Blutungsbereitschaft im Frühjahr und im Herbst erhöht (Karobath).

Über die Diagnose und Differentialdiagnose findet sich bei Hrodek, Simpson, Hirscher, Hoerder, Biggs, Begemann, Buchner und Sailer, Geiger, Grigner, Rutschmann, Kukowka, Bianco, Deutsch. Bei genauer Diagnose durch ein Gerinnungslabor ist die Therapie genau abstimbar und die Prognose ist quoad vitam gut.

V. Eigene Kasuistik

1. Haberstock H. 7.2.1935

Familienanamnese: Nicht bekannt.

Eigenanamnese: Haemophilie A. Bis 11. Lebensjahr keine Krankheiten, auch keine Gelenkblutungen. 1946 Kniegelenkserguß rechts (Sturz).

Krankheitsverlauf:

1947 Rechtes Knie immer geschwollen, entzündet. Beugekontraktur von 90 Grad. Beweglichkeit in beiden Richtungen 10 Grad. Röntgenbild: Kniegelenkspalt aufgehoben, Femurkondylen weit in Tibiakondylen eingedrückt.

1952 Großes Haematom am linken Oberschenkel bis zur Hüfte (Unfall). Anschließend komplette Peronäuslähmung. Schwellung des linken oberen Sprunggelenkes. Rechtes Kniegelenk in Subluxationsstellung; nur geringe aber schmerzfreie Wackelbewegungen möglich. Wiederholt spontanes Anschwellen des linken Fußgelenkes.

1953 deutliche trophische Störung des rechten Vorfußes, Beweglichkeit stark eingeschränkt. Weichteilverknöcherung im unteren Drittel des Unterschenkels.

1954 Erstmalige Blutungen in beide Ellbogengelenke.

1955 Deutliche Reibegräusche in beiden Schultergelenken. Beweglichkeit der oberen Extremitäten nicht eingeschränkt. Beide Hüftgelenke o.B. Der rechte Unterschenkel steht in Rekurvationsstellung von 50 Grad. Beweglichkeit der Kniegelenke: rechts: Streckung bis 180 Grad, Beugung bis 90 Grad (abzüglich Rekurvationswinkel); links: Streckung bis 180 Grad, Beugung bis 45 Grad. Rechter Fuß in seinen Gelenken frei beweglich. Linker Fuß: Plantarflexion bis 95 Grad, Dorsalflexion bis 85 Grad. Pro- und Supination völlig aufgehoben. Beweglichkeit im vorderen Sprunggelenk stark eingeschränkt. Auch die Zehenbeweglichkeit links weitgehend aufgehoben.

1956 Blutungen in das Daumengrundgelenk.

1966 Exitus nach Unfall

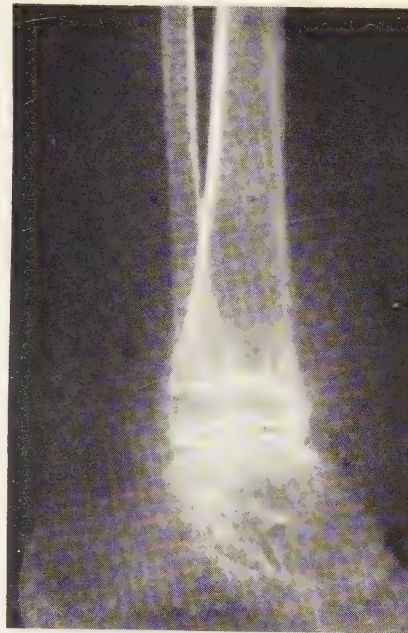
Röntgenbild (Oktober 1952)

Oberes Sprunggelenk links: Gelenkkonturen verwaschen, feine reaktive Kantenauflockerung ventral an der supramalleolären Epiphysenfuge. Demineralisierung und verwaschene Spongiosastruktur im ganzen Bereich des oberen Sprunggelenkes.

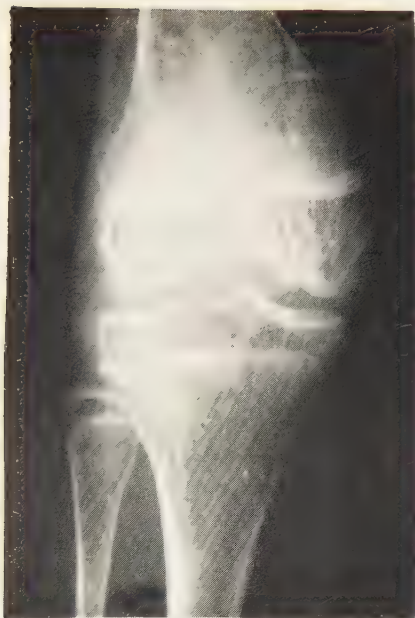
Präarthrotische Deformität.



Linkes Sprunggelenk (AP)



Linkes Sprunggelenk (seitlich)



rechtes Kniegelenk (AP)



re. Ellbogengelenk (AP)



re. Ellbogengelenk (seitlich)

Ellbogengelenk: (22.2.1953)

Im radialen und ulnaren Bereich Kantenreaktionen und deutliche Zähnelung der Gelenkflächen, deutliche Wachstumsstörungen besonders am Radiusköpfchen; mehrfache Usurierung der Gelenkfläche.

3. Pahler G., 6.9.1948

Familienanamnese: Keine Haemophilie bekannt.

Eigenanamnese: Haemophilie A. Mit drei Jahren viele Weichteilhämatome (Verletzungen).

Sonstige Krankheiten nicht bekannt.

Krankheitsverlauf:

1956 Erste Blutung in linkes Kniegelenk. Bei Überanstrengung Schwellung des linken wie des rechten Knies. Punktion des linken Kniegelenkergusses, daraufhin vermehrtes Anschwellen des Gelenkes.

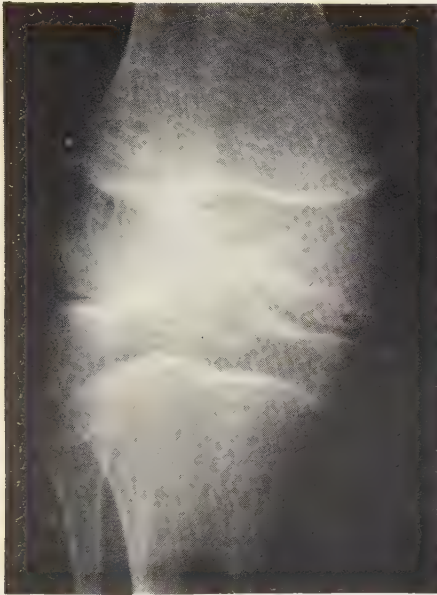
1958 Lähmung der rechten Hand. Mehrfache Blutungen in beide Ellbogengelenke. Handgelenke und Sprunggelenke mehrfach geschwollen.

1966 Obere Extremitäten: beide Schultergelenke frei beweglich; Ellbogengelenke: Streckung rechts bis 170 Grad links bis 155 Grad, Beugung rechts und links bis 65 Grad. Rotation rechts völlig aufgehoben. Der rechte Unterarm steht in Pronationskontraktur und kann im Supinations-sinn nur Wackelbewegungen ausführen. Links Supination und Pronation endgradig eingeschränkt. Handgelenke: rechts in starker Ulnardeviation von 140 Grad, die Hand hängt nach volar, kann aber aktiv dorsal flektiert werden, Palmarflexion möglich, ebenso Abduktion nach ulnar und radial. Daumen: Abduktion aktiv nicht, Adduktion und Opposition möglich; Opposition mit sämtlichen Fingern, Faustschluß möglich. Leichte Hyp- und Parästhesien im Bereich der Dermato-me des n. ulnaris und radialis (r. superficialis n. radialis) am vierten und fünften Finger, so-wie an Daumen und Handrücken rechts. Linkes Handgelenk pastös geschwollen, Dorsalflexion um die Hälfte eingeschränkt, Ulnarabduktion voll, Radialabduktion endgradig eingeschränkt. Untere Extremitäten: Hüfte frei; Kniegelenke: Konturen beidseits verstrichen, Gelenke wir-ken spindelig aufgetrieben. Streckung beidseits bis 175 Grad, Beugung rechts 100 Grad, links 85 Grad, schmerzhaft. Links deutliches Patellartanzen, Gelenkumfang 35 cm; rechts 34 cm. Sprunggelenke: rechts Dorsalflexion 85 Grad, Plantarflexion 130 Grad, Links Dorsalflexion knapp 90 Grad, Plantarflexion 130 Grad. Pro- und Supination frei. Erguß im linken oberen Sprunggelenk.

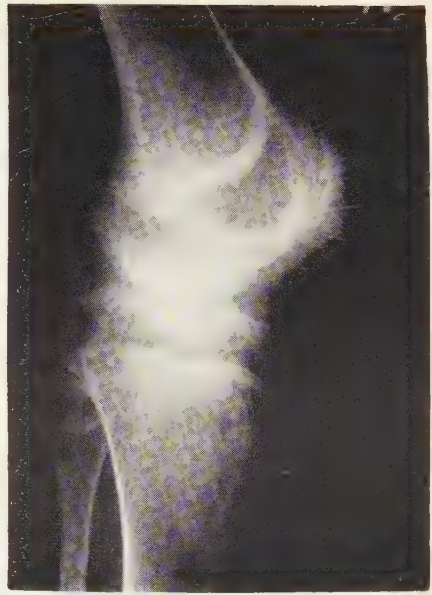
Röntgenbild (2.12.1966)

An beiden Kniegelenken Strukturauflockerung der Spongiosa. Am rechten Kniegelenk auffäl-lige Gelenkspaltverschmälerung. Innen und außen unregelmäßige Zeichnung (Einbrüche) an den tragenden Gelenkflächen, besonders rechts im Eminentiabereich.

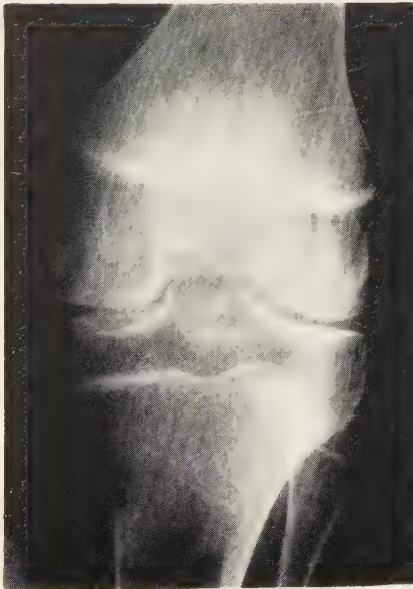
Auf den zugehörigen Seitbildern deutliche Reaktion der Patella-Unterfläche.



Rechtes Kniegelenk (AP)



Rechtes Kniegelenk (seitlich)



Linkes Kniegelenk (AP)



Linkes Kniegelenk (seitlich)

4. Michl H., 13.9.1950

Familienanamnese: Bruder der Mutter war Bluter.

Eigenanamnese: Haemophilie A. Mit vier Jahren erste Blutung ins rechte Kniegelenk, später auch ins linke Kniegelenk. Ergußrezidiv im rechten Knie ca. 50 mal. Öfters Blutungen in beide Ellbogengelenke und beide Schultergelenke.

Krankheitsverlauf:

1966 Obere Extremitäten: rechts: Oberarmmuskelatrophie, teigige fluktuierende Schwellung des Ellbogengelenkes. Beugung 85 Grad, Streckung 122 Grad, Sup- und Pronation frei.

Handgelenke frei, Finger o.B.

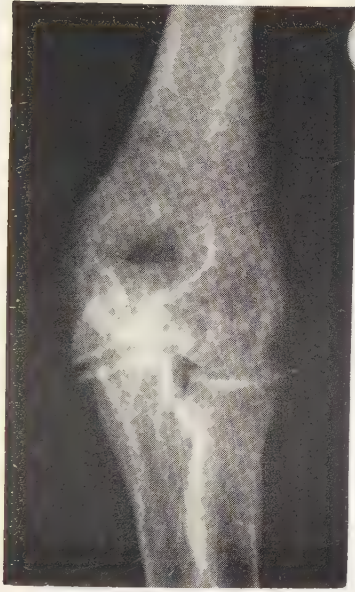
Links: Beugekontraktur im Ellbogengelenk von 160 Grad, Beugung 50 Grad, Sup- und Pronation frei.

Untere Extremitäten: rechts: Hüfte frei, Knie Beugekontraktur 140 Grad, Beugung bis 90 Grad, darüber Schmerzhemmung. Knieumfang 33 cm. Kein Ballotement der Patella. Kniekonturen relativ gut erhalten. Oberes Sprunggelenk leichte Schwellung am Außenknöchel, Schmerzhemmung. Dorsalflexion 80 Grad, Plantarflexion 120 Grad.

Links: Hüfte frei; Knie: deutlicher Erguß mit Patellatanzen und verstrichenen Konturen, Streckung 165 Grad, Beugung 65 Grad, Umfang 35 cm; Oberes Sprunggelenk: leichte Schwellung über Außenknöchel, Dorsalflexion 85 Grad, Plantarflexion 120 Grad. Beidseits Senkfuß.

Röntgenbild (5.12.1966)

Deutliche zystische subchondrale Umbauvorgänge der kondylären Spongiosa im Ellbogengelenk. Feine Kantenreaktion und deutliche Zählung und Auflockerung der tragenden Gelenkflächen.



rechtes Ellbogengelenk (AP)

VI. Klinik des Bluter-Gelenkes

Eine besondere Gefährdung des Bluters liegt in der Gelenkblutung. 4/5 der Haemophiliekranken werden infolge der Blutergelenke invalide (Begemann). Auch Kinder zeigen schon frühzeitig destruktive Knochenveränderungen (Schröder). Ein eindrucksvolles Beispiel dafür ist Fall 4 der Kasuistik. Es gibt auch Haemophile, die ihr ganzes Leben nie eine Gelenkblutung erleiden. Interessanterweise ist dies nicht nur die Eigentümlichkeit einzelner Bluter, sondern ganzer Familien und Bluterstämme (Schloessmann). Es kann hier von einem familiären Typus gesprochen werden (Holstein, Lange). Von Gelenkblutungen frei bleiben nur leichte Bluter (Deutsch, Schmutzler).

Die Blutungen können in allen Gelenken auftreten. Am häufigsten sind die Knie-, dann Ellbogen-, Fuß-, Hand-, Hüft- und Schultergelenke betroffen (Fonio, Stiris, Landbeck). Sehr selten sind Blutungen und Erkrankungen der Finger- und Zehen-, Kiefer- und Wirbelgelenke (Schloessmann). Es werden also die funktionell besonders belasteten und exponierten Gelenke am häufigsten befallen – ähnlich wie bei Sportverletzungen (Lange, Fonio).

Bei einem Teil der Bluter blutet es im Laufe des Lebens in alle Gelenke, während andere zeit- lebens nur Kniegelenkbluter sind. Typisch ist aber für Haemophilie die Multiplizität der Blutgelenkvorkommen (Chiari). Mitunter erkranken mehrere Gelenke zugleich oder nacheinander oder neben frisch erkrankten finden sich Kontrakturen und Deformitäten anderer früher erkrankter Gelenke (Anschütz, Hackenbroch). Eine blutige Monarthrit ist sehr selten (Chiari, Künzer).

Auch jahreszeitliche Einflüsse sind bei manchen Blutern festgestellt worden. Kukowka spricht von einer Wetter- und Temperaturabhängigkeit, "rheumatisme hémophilique" nennt es Layani.

Vor der ersten Gelenkblutung ist das Gelenk des Haemophilen vollkommen normal (Fonio). Nach Hackenbroch und Chiari treten die meisten Gelenkblutungen erstmals im zweiten Lebensjahr auf. In vielen Fällen sollen sich die Blutergelenke während oder kurz vor der Pubertät einstellen (Layani). Auch hier gibt es Variationen nach der oberen und unteren Grenze (Fonio). Das erste Auftreten einer Gelenkblutung hängt hauptsächlich mit der Schwere des Gerinnungsdefektes zusammen und wird durch ein Bagatell-Trauma ausgelöst, das vom Patienten unbemerkt bleiben kann (Anschütz, Hackenbroch). Deutsch meint, daß das erste Trauma beträchtlich sein muß, um eine Blutung auszulösen.

Quetschungen, Kontusionen oder summative Mikrotraumen führen beim Haemophilen zu unstillbaren intrakapsulären Blutungen, zum Haemarthros (Kukowka). Fonio nimmt an, daß die Ursache der Gefäßwandschädigung nicht immer eine exogene mechanische sein muß, die Gefäßwand der Kapillaren und kleinen Venen kann durch endogene Momente für eine Diapedeseblutung durchgängig sein, die beim Normalen sofort abgestoppt würde.

Hat nun die erste Blutung stattgefunden, dann sind die Bedingungen zum Entstehen und zur Weiterentwicklung des "Blutergelenkes" gegeben. König teilte den klinischen Verlauf in drei Stadien ein. Er unterscheidet:

1. Haemarthros
2. Das Stadium der Entzündung im Blutergelenk, die Panarthritis.
3. Das regressive Stadium, welches zu bleibender Deformität der Blutergelenke führt; das kontrakte Gelenk.

Stadium des Haemarthros

Die gewöhnlichen Symptome des haemophilen Haemarthros unterscheiden sich nicht von den Symptomen eines gewöhnlichen traumatischen Haemarthros (Buchner und Sailer, Seifert). Der Höhepunkt der Blutung ist nach 24 Stunden erreicht (Buchner und Sailer). Es werden auch Fälle beobachtet, bei denen sich der Erguß innerhalb kürzester Zeit (ca. 20 - 30 Minuten) entwickelt (Anschütz, Fonio). Der intraartikuläre Erguß steht durch die dauernde Nachblutung unter außerordentlich hohem Druck. Das Gelenk ist dann prall gespannt. Die Patella ist fixiert. Die Haut ist glänzend, verdünnt und blaß unter der starken Dehnung. Die kollateralen Venen der Umgebung können gestaut sein (Fonio). Das Gelenk nimmt von selbst Mittelstellung ein (Buchner).

Diesen Erscheinungen folgen am zweiten und oft erst am siebten Tag nach dem Auftreten des Ergusses meist hohe Körpertemperaturen von 38 - 40 Grad (Resorptionsfieber) (Fonio, Schloessmann, Herzog). Nach Anschütz kann Fieber ausbleiben. Die Blutsenkungsreaktion ist dabei erhöht (Begemann).

Die akut entstandenen ausgeprägten Blutergüsse können in den ersten Tagen sehr starke Schmerzen verursachen (Deutsch, Stiris). Die Schmerzen, die von der intraartikulären Spannung abhängen, lassen parallel mit der Entlastung nach, die sich mit der Resorption ziemlich rasch einstellt. Die Druckentlastung kann aber variieren zwischen Tagen und mehreren Wochen (Anschütz,

Deutsch). Nach Schloessmann lassen auch Schmerzen nach, wenn der Erguß noch in vollem Umfang besteht.

Die Beweglichkeit des Gelenkes ist gelegentlich trotz der Anschwellung ungestört. Junge Patienten laufen trotz des dick geschwollenen Gelenkes (Schloessmann).

Die Resorptionsverhältnisse bei Rezidiven beschreibt Schloessmann. Sie hängen von der Schwere der Blutung und der Resorptionsfähigkeit der Synovialis ab (Buchner). Hat es einmal in ein Gelenk hineingeblutet, so blutet es immer hinein (Landbeck); die haemophilen Gelenke haben einen "schubweisen" Leidensverlauf (Chiari).

Schloessmann hebt die Fähigkeit des haemophilen Gelenkes hervor, über Jahre hinweg ungezählte Male Blutergüsse ohne Schaden resorbieren zu können. Nach 2 - 4 Jahren oder auch oft erst nach 8 - 10 Jahren ändert sich das (Schloessmann). Auch Anschütz betont, daß die chronische Entzündung des Gelenkapparates nach recht verschieden langer Zeit und verschiedener Häufigkeit der Anfälle auftritt. Die wiederholten Anfälle führen jedoch unabdingbar zu dem panarthritischen Stadium.

Das panarthritische Stadium

Es ist durch die ersten manifest-irreparablen Schädigungen charakterisiert. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen erfassen alle Gelenkanteile. Die Rezidivblutungen werden nicht mehr resorbiert. Sie treten in verschieden langen Intervallen auf.

Das Trauma spielt gegenüber den ersten einleitenden Blutungen eine geringe Rolle. Fonio macht für die Spontanblutungen einen Gefäßfaktor verantwortlich, der sich sekundär durch die sich entwickelnden Gelenkveränderungen einstellt.

Nach Freund finden die Blutungen nicht nur in die freie Gelenkhöhle hinein statt, sondern auch in die Synovialis und in die aus organisierten Haematomen entstehenden Bindegewebsmassen. "Die ausgedehnten Usurierungsprozesse und die Gefäßalterationen kommen als kumulierende Faktoren zu der Gerinnungsstörung des Haemophilen, so daß der circulus vitiosus sich immer enger schließt." (Fonio).

Die Synovialis reagiert auf die Blutergüsse mit Schüben entzündlicher Reaktionen (Wolf). Das Gelenk kann nach solchen wiederholten akuten Schüben dauernd geschwollen bleiben (Schloessmann). Das periartikuläre Gewebe verliert an Turgor die das Gelenk bewegenden Muskeln atrophieren. Die Bänder bleiben von den degenerativen Prozessen nicht verschont. Buchner, Petersen beobachten mehrfach auch Meniscusschäden mit Einklemmungen.

Die Veränderungen im Inneren des Gelenkes werden allmählich immer umfangreicher. Es verändern sich anatomisch die Gelenkachsen (Valgusstellungen, Subluxationen). Die Beweglichkeit der Gelenke wird immer mehr gestört. Die Fehlstellungen treten umsomehr hervor, je mehr die Muskelatrophien fortschreiten. Besonders am Ellbogen-, Fuß-, Hüft-, und Kniegelenk können derartige Veränderungen auftreten. Ein scharfer Übergang zwischen Stadium II und III besteht nicht (Schröder).

Das regressive Stadium

Die zunehmende Versteifung kann nach und nach zu einer Ankylose werden. Die Veränderungen sind irreparabel (Buchner und Sailer). Bei Blutern mit besonderer Anlage zu Gelenkblutungen wird im Laufe des zweiten Lebensjahrzehntes eine nicht mehr zu beseitigende Dauerkontraktur erreicht (Schloessmann). Zu Beginn ist die Kontraktur durch eine Kapselschrumpfung bedingt (Sonnenschein).

Die Muskelatrophie ist jetzt oft hochgradig (Anschütz). Die Ankylose muß nicht vollständig sein; Teilbewegungen (Wackelbeweglichkeit) ist oft mit erheblichen Schmerzen möglich, weswegen die komplette Ankylose funktionell besser ist. Osteoporotische Prozesse an den Gelenkenden können die Ankylose stören (Hackenbroch). In diesem Stadium bleiben die Rezidivblutungen in der Regel aus. Die arthritischen Schübe können fehlen (Fonio).

Nicht alle Blutergelenke durchlaufen den Weg vom Haemarthros über das Stadium II zur Ankylose. Fistelbildungen mit leicht blutenden Granulationen können ein ähnliches Bild wie bei Gelenktuberkulose geben (Buchner und Sailer). Die Gelenkveränderungen sind mit zunehmendem Alter stärker ausgebildet. Nach Holstein ist das Maximum der Ausprägung mit dem dritten Jahrzehnt erreicht.

Holstein findet bei seinen Untersuchungen, daß das Stadium I im ersten Decenium überwiegt, die schweren Formen überwiegen bereits im zweiten Lebensjahrzehnt. Bis Ende des dritten Deceniums sind die deformierenden durch die rezidivierenden Gelenkergüsse verursachten Veränderungen in 50 % der Fälle ausgeprägt. Dann werden die Gelenkveränderungen durch hinzutretende sekundärarthrotische Entwicklungen modifiziert. Eventuell bilden sich fibröse, selten knöcherne Ankylosen aus. Sind mehrere Gelenke von diesen hochgradigen Veränderungen befallen, wie das bei Haemophilen ja fast die Regel ist, so wird der Patient schon in jungen Jahren erheblich behindert.

VII. Pathologisch-anatomische und pathologisch-histologische Gelenkveränderungen

Pathologisch-anatomische und -histologische Befunde gibt es nur wenige; sie wurden bei den seltenen Operationen erhoben.

Zu Beginn des Haemarthroestadiums, besonders nach der allerersten Blutung findet man makroskopisch keine auffälligen Veränderungen. Das Gelenk ist in erster Linie durch seinen blutigen Gelenkinhalt gekennzeichnet (Chiari).

Der durch Punktion gewonnene Gelenkerguß besteht beim akuten Haemarthros aus flüssigem Blut, das je nach dem Alter des Ergusses mit mehr oder weniger Synovialflüssigkeit durchsetzt sein kann und dann leicht fadenziehend ist (Schloessmann). Er weist in der Regel bei den ersten Blutungen keine Blutgerinnsel auf und ist vollständig flüssig, er gleicht reinem Blut. Ist der Erguß schon älter, bildet er eine schwarzrote Masse, noch später kann er kautschukartig bis teerartig sein (Freund, König, Hackenbroch, Key). Als Zeichen der rezidivierenden Blutung findet sich daneben hellrotes frisches Blut (Hackenbroch). Der Bluterguß bleibt flüssig, da zur mangelnden Gerinnungsfähigkeit des haemophilen Blutes noch die gerinnungshemmende Wirkung des intakten Synovialüberzuges der Gelenkflächen und die Beimengung der Synovialflüssigkeit hinzutritt. Nach Schloessmann ist die Gerinnbarkeit des Punktes bis 24 Stunden verzögert.

Punktate aus fortgeschrittenen Hämarthros mit starker Veränderung der Synovialis und mit Knorpel und Knochenusuren sind nur bedingt ungerinnbar; zuweilen enthalten sie Blutgerinnsel (Fonio). Der nicht intakte glatte Synovialüberzug scheint eine Beimischung von Gewebsthrombokinese zu ermöglichen. So finden sich nach Chiari nebst flüssigem Blut reichlich Gerinnsel, die teilweise mit der Kapsel zusammenhängen. Auch König hat solche Faserauflagerungen beschrieben.

Die Synovialis ist gerötet und kann Blutungen aufweisen (Freund, Swanton); später wird sie allmählich verdickt (Fonio) und bräunlich pigmentiert (Hackenbroch).

Mikroskopisch finden sich im Stadium I teils gröbere teils feinere Pigmentschollen, die sich am dichtesten an den oberflächlichen Schichten der Synovialis ablagern (Collins). Das perivasale Gewebe und die Gefäße selbst sind frei von Pigmentablagerung. Auch in den fibrösen Anteilen der Gelenkkapsel zeigen sich noch keine Pigmentablagerungen (Chiari).

Der Knorpel kann in diesem Stadium beginnende Auffaserung zeigen (Hackenbroch).

Der Knochen ist völlig unverändert (Holstein).

Das panarthritische Stadium entwickelt sich ohne scharfen Übergang aus dem Stadium I. Die wiederholten Blutungen führen aber allmählich zu Usurierungsprozessen an Knochen und Knorpel, hypertrophischen Wucherungen der Synovialis, abnormer Zottenbildung, bindegewebiger Organisation der Haematome. Zu diesen Prozessen gesellen sich noch arthritische Prozesse, die die Zerstörung des Gelenkes noch weiter fördern. Das Gelenkpunktat ist nach Chiari, wenn nicht eine neue Blutung kurz vorausgegangen ist, meist nicht mehr blutig, sondern serös und leicht braun gefärbt. Nach vorausgegangener Blutung ist die Gelenkflüssigkeit längere Zeit blutig verfärbt, fadenziehend. In den von den Bewegungen nicht berührten Gelenkbuchten finden sich kleinere, weich-elastische, schwärzliche Blutgerinnsel (Fonio). Das Haematom wird allmählich durch von der Synovialis her einsprossendes Bindegewebe organisiert. Die Synovialis ist stark pigmentiert, bräunlich bis schokoladenfarben (Key) durch Einlagerung von Haemosiderin-Körnchen (Freund, Reinicke und Wohlwill, Schloessmann, Chiari, Collins, Wolf). Im fortgeschrittenem Zustand findet eine enorme Wucherung der Synovialis mit starker Vermehrung und Vergrößerung der Zotten statt, die in der Gelenkflüssigkeit flottieren (Anschütz, Chiari). König hat dieses Bild mit dem Medusenhaut verglichen.

Im mikroskopischen Bild sind die Synovialzotten stark verlängert und zart; im Zottenstroma sind alle Zellen (Key) reichlich mit haemosiderinhaltigem Pigment beladen (Chiari, Swanton). Die Zotten sind auch infiltriert von Leukozyten und Plasmazellen. Boldero beobachtet Fibrinadhaesionen zwischen den Zotten, die zur Bewegungshemmung beitragen sollen. Bei experimentell erzeugtem Haemarthrosen zeigt die Synovialis ebenfalls feine Haemosiderinkörnchen eingelagert (Key).

Die Wucherung der Zotten bedingen eine Vermehrung der Kapillaren und kleinster Gefäße (Reinicke u. Wohlwill), die ebenfalls den zerstörerischen Prozessen im Blutergelenk ausgesetzt sind (Fonio). Die Kapillaren der Synovialis sind nach Fonio dünnwandig, weit und Blutüberfüllt, die Epithelien der kleinen Arterien sind gewuchert und geschwollen, die Media ist auffallend dick und die Adventitia ist durchsetzt mit Leukozyten. Diese Gefäßalterationen und der Reichtum an kleinsten Gefäßen schaffen eine Disposition zu Nachblutungen, die verursacht werden durch mechanische Gefäßläsionen. Es kann auch durch endogene Schädigung der Gefäßwand zur Diapedeseblutung kommen.

Der Erguß wird sehr langsam resorbiert und bleibt lange in der Gelenkhöhle liegen. Das ausfallende Fibrin schlägt sich als Gerinnsel auf der Synovialis nieder und wird von ihr organisiert (Swanton), die geformten Blutelemente werden in der Subsynovialis verarbeitet (Lang). Dadurch entwickelt sich nach einigen Blutergüssen ein chronisch-aseptischer Reizzustand der Synovialis, welcher zur Verdickung führt (Sonnenschein) und eine erschwerte Resorption zur

Folge hat.

Auch die Kapsel zeigt ziemlich gleichmäßige Pigmenteinlagerung, sie ist verdickt (Chiari) und fibrös verhärtet (Stein und Doll, Valderrama, De Palma). Niederschläge von Fibrin (Seifert) und Adhäsionen charakterisieren den fibrösen Entzündungsprozess, in dessen Verlauf es früher oder später zur Kapselschrumpfung kommt (Anschütz).

Im frühen Stadium II zeigt der Knorpel zwar keinen Substanzdefekt (Steiner), er erscheint jedoch makroskopisch nicht überall glänzend und spiegelnd, sondern schmutzig grau und matt (Hackenbroch, Valderrama). Später treten bei den am meisten dem Druck ausgesetzten Gelenkflächen kleine leichte Substanzverluste im Knorpel auf (Chiari). Key sieht die ersten Knorpelflächenveränderungen nicht an den Stellen, die der Belastung am meisten ausgesetzt sind. Die Knorpel elastizität wird damit vermindert (Sonnenschein).

Mikroskopisch finden sich jedoch umfangreichere Veränderungen. Die Knorpeloberfläche ist faserig. Die Kerne der Knorpelzellen sind schlecht färbbar, und in den tiefsten und mittleren Lagen finden sich auffallend große "Brutkapseln" von Knorpelzellen (Lindner, Fonio, Chiari). Um diese Kugeln herum sieht man häufig größere lichte Höfe im hyalinen Knorpel. Neben dem so geschädigten Knorpel findet man auch Ansätze zu vermehrter Markraumbildung. DePalma spricht von Fragmentation des Gelenkknorpels. In diesen Defekten setzt nach Durchbruch der präparatorischen Verkalkungszone enchondrale Ossifikation ein (Fonio, DePalma). Reinicke und Wohlwill zeigten, daß an Stellen der Knochenusuren braungefärbtes Gewebe zu finden ist. Innerhalb der scharfrandigen, landkartenartigen Bezirke wuchert das rotbraune organisierende Bindegewebe in den Knorpel, löst und lockert ihn (Seifert). In diese zackigen Defekte dringen die Blutergüsse, die unter hohem Druck stehen, ein und unterminieren auf große Ausdehnung die Knorpeldecke, welche schalenförmig vom Knochen abgehoben wird (Sonnenschein). Organisierendes Gewebe dringt auch vom Markraum in den Knorpel ein oder unterhöhlt ihn, indem es sich zwischen Knorpel und Knochen schiebt und dabei beide zerstört (DePalma, Petersen, Fonio).

Oft flottieren kleine, abgeschilferte Knochenstückchen im Gelenkraum, die manchmal reis-kornartiges Aussehen haben (Tillmann).

Key beobachtete bei einem Kniegelenk ein ungewöhnlich dichtes und fibröses Fettpolster. Die Knorpelusuren können bis an den Knochen reichen (König). Kleine wenn auch tiefe Defekte heilen bindegewebig aus (Chiari, Otte), größere Lücken werden Schlißflächen. Der Knorpel zeigt im Querschnitt wechselnde Dicke und manchmal fast schwärzliche Farbe (Chiari, Valderrama, Key).

Die knorpelfreien Gelenkflächen werden schon frühzeitig sehr intensiv durch den Druck, der durch die bindegewebige Abkapselung des Blutergusses entsteht, usuriert und unterhöhlt, was zu randwulstartigen Knorpel- und Knochenvorsprüngen und zu Knochenschwund führt; Stein und Doll nehmen an durch Osteolyse. So kommt es zu den Pseudorandgeschwülsten (Freund, Lange). Chiari u.a. vergleichen diese Veränderungen mit Veränderungen, die durch Aneurysmen entstehen. Die intraartikulären, nicht überknorpelten Seitenflächen der Gelenkenden, die fossa intercondylica am Knie und die fossa olecrani am Ellbogen sind für die Druckusuren bevorzugte Stellen. Zu echten Randwulstbildungen kommt es, wenn die "haemophile Arthropathie" mit einer Arthritis kombiniert ist (Freund); als Zeichen der Reparation (Sonnenschein). Histologisch finden sich Osteoklasten als Zeichen des Knochenabbaus und -neubaus, daneben Knochensplitter in senkrechter Richtung zum Haematomdruck angeordnet, wobei später diese Knochenbälkchen in die Kapsel des Haematoms mit einbezogen werden können (Freund). Die Knochenbälkchenstruktur kann zusammenbrechen und so zu winkelligen Knochenverbiegungen führen (DePalma).

Valderrama beobachtete eine fibröse Verwachsung der Patella mit dem Femur.

Dubois fand den Meniscusknorpel völlig destruiert, Valderrama blaß rotbraun, sonst aber unverändert.

Im Stadium III schreiten die Gelenkzerstörungen weiter fort. Es bilden sich sehr schwere Formveränderungen aus.

Alle Gelenkanteile sind nun stark braun pigmentiert (Chiari). Reizzustände der Synovialmembran und die Einlagerung von Eisenpigment in die Gelenkkapsel bedingen ein Sistieren der Synovialproduktion. Der Gelenkknorpel wird mangelhaft ernährt (Lange). Völlige Degeneration des Gelenkknorpels und Knorpel mit schweren Ernährungsstörungen (Freund), Nekrose (Schloessmann) und Substanzverlusten sind die Folge.

Die Gelenkbänder können in eine "braune, morsche" Masse (Reinicke und Wohlwill) verwandelt sein und die Menisci können fehlen (Chiari). Die Gelenkkapsel verdickt zunehmend, verhärtet und schrumpft.

Der größte Teil des vorhandenen Knorpels in älteren Blutergelenken ist neugebildet. Freund vermißt normalen Knorpel überhaupt. An vereinzelt Stellen ließ sich der ursprüngliche Knorpel noch nachweisen, dieser war aber von schweren Ernährungsstörungen betroffen. Der Knorpel kann lange zottige Fortsätze bilden (Freund), die präparatorische Verkalkungszone verläuft gezackt (Chiari).

An der Stelle, wo der Knorpel abgehoben oder zerstört wurde, wühlt sich das eingeschlossene, auswegsuchende Haematom in die Tiefe und bewirkt durch Usurierung des Knochens einen Abbau an der Oberfläche und Einbrüche in das Knochenmark. Im Knocheninneren entstehen mit Splitter und Blut ausgefüllte Hohlräume, welche dann mit osteoidem und Faser-gewebe ausgefüllt und durch Knochenneubau von einem sklerotischen Wall begrenzt werden (Sonnenschein). Die Synovialis sendet ein Granulationsgewebe aus, das in den Gelenkspalt vordringt, die Knorpeldefekte ausfüllt und deckt (Sonnenschein), was eventuell bis zur bindegewebigen Verödung des Gelenkspaltes führt. Die Zerstörung des Gelenkknorpels kann bis zum völligen Schwund fortschreiten, was zur Verschmälerung der Gelenkspalten führt.

Ist der Knorpelüberzug völlig geschwunden, liegt der Knochen frei, schreitet die Usurierung verbunden mit Umbauvorgängen, hemmungslos weiter. Einschmelzung an den Gelenkenden, Abbau und Knochenneubildung (Chiari), vom Periost ausgehende Apposition (Schröder) ergeben nun das Bild des klobigen Blutergelenkes.

Diese Veränderungen führen auch zur Subluxation und anderen abnormen Verschiebungen der Gelenkanteile. Die Gelenkflächen nehmen die bizarrsten Formen an.

In nahezu allen Fällen wird eine Kalksalzathrophie angetroffen (Hackenbroch).

Ist der Gelenkknorpel weitgehend degeneriert, stellen sich subchondrale Knochenblutungen ein, die in ihrer Folge kleine Zysten in Gelenknähe bilden (Lange). Nach Freund zeigen die Zysten eine bindegewebige Kapsel, der knöcherne Rand der Cyste ist also nicht sklerosiert, im Gegenteil sogar lakunär aufgebaut. Diese Kapsel ist mäßig mit Haemosiderin durchsetzt, die Hauptmenge des Haemosiderins ist außerhalb der Kapsel in benachbarten Markräumen und nimmt mit der Entfernung vom Haematom rasch an Intensität ab.

In der Regel ist beim kontrakten Blutergelenk das Gelenk verödet (König) und die Gelenkflächen verwachsen teils total, teils partiell bindegewebig miteinander. Nach Chiari tritt die Gelenksteife als Folge der geschrumpften Kapsel ein, während die zwar schwer deformierten Gelenkenden noch eine gewisse Beweglichkeit erlauben. Knöcherne Ankylose ist ungemein selten (Chiari, Ivins).

VIII. Röntgenologische Befunde

Das Röntgenbild kann man als einzigen sichtbaren Ausdruck der osteoartikulären Veränderung bezeichnen. Mit den pathologisch-anatomischen Befunden stehen die Röntgenbefunde in vollem Einklang (Keefer).

Berg und Herzog haben die drei Stadien der klinischen Verlaufsform nach König auch einer

röntgenologischen Differenzierung zugrunde gelegt:

Im Haemarthros-Stadium ist das Blutergelenk röntgenologisch meist unauffällig, abgesehen von Zeichen eines Ergusses. Da sich erfahrungsgemäß an den ersten Erguß bald Rezidivblutungen anschließen, schreiten die Gelenkveränderungen vorwärts. Nach mehreren Schüben ist die erste am Röntgenbild wahrnehmbare Veränderung die Imprägnierung der Synovialis und später der Gelenkkapsel mit Eisenpigment (schattengebendem Haemosiderin) (Buchner, Lange). So stellt sich die Gelenkkapsel eines Blutergelenkes zuweilen schon in frühen Stadien im Röntgenbild gut dar – im Gegensatz zu der nicht imprägnierten Kapsel des normalen Gelenkes oder gewöhnlichen Arthrose. Die Gelenke erscheinen dabei wie mit einer dunklen Masse angefüllt, schleierartig getrübt (Holstein). In späteren Stadien kommt dieses Kriterium noch viel deutlicher zur Darstellung (Buchner). Alagille nimmt an, daß diese Erscheinung durch die Verdickung der Gelenkkapsel hervorgerufen wird; Engels meint durch die Ossifikation der Kapsel.

In manchen Fällen zeigen sich besonders nach mehreren schweren Schüben leichte Knochenathrophien der Epiphyse (Keefer). Die Ursache der Osteoporose beruht auf der langdauernden funktionellen Inaktivität der Gelenke. So könnte die isolierte Osteoporose als ein indirektes frühes röntgenologisches Zeichen der Haemophilie vor Auftreten der usurierenden Knochenveränderungen angesehen werden (Schloessmann, Holstein). Gröbere Beteiligung der Knorpel und Knochensubstanzen sind im Stadium I nicht vorhanden (Holstein). Als Frühzeichen der Gelenkblutungen sieht Webb am Ellenbogen eine Vergrößerung des Radiusköpfchens.

Erst im panarthritischen Stadium sind die Veränderungen im Röntgenbild auffälliger. Die stark verdickte Gelenkkapsel stellt sich gelegentlich in sehr starken wolkigen Schattierungen dar, die sich von Tibiaende zum Femurrand hinauf erstrecken und das Gelenk wie ausgepolstert erscheinen lassen (Fonio).

Ausbildung von epi- und diaphysär gelegenen kleinen selbständigen Zysten, vor allem aber der in Gelenknähe gelegenen, ist besonders charakteristisch (Buchner, Reinicke und Wohlwill, Mahon, Kukowka, Keefer). Die Zysten imponieren im Röntgenbild als runde wabige Aufhellungsfiguren. Sie sind als Folge intraossaler Mikroblutungen, die durch chronische Druckwirkung des schwer gerinnbaren Blutes auf das Knochengewebe einwirken und zur Nekrose führen, aufzufassen (Holstein, Jordan, Freund). Fonio führt die im Röntgenbild starke Verschattung des Zystenrandes auf das in der Kapsel und namentlich im benachbarten Knochenmark eingelagerte

eisenhaltige Pigment zurück. Die Zysten können einbrechen und mit dem Gelenk kommunizierende Höhlen bilden (Petersen, Keefer, Jordan). Als zystische Aufhellungen in Gelenknähe imponieren auch subchondrale Knochenblutungen, die entstehen, sobald der Knorpel degeneriert und aufgelöst ist (Lange).

Bei einigen Aufnahmen finden sich parallel der Gelenkfläche ganze Reihen solcher kleiner kreisrunder Zysten von typischem, stärker schattiertem Rand. Die Zysten können von runder und elliptischer Form sein (Holstein) und gelegentlich arkadenförmigen Rand aufweisen (Fonio). Häufig sind sie auch in den Kondylen lokalisiert, seltener in den mittleren Partien. In den Diaphysen der großen Röhrenknochen sind sie subperiostal oder im Knochenmark lokalisiert (Holstein, Stiris, Sperling, Cocci). Selten werden große Blutungszysten im Markraum des Beckens beobachtet (Stein und Doll, Birk, Jordan).

Der Knorpel widersteht am längsten den Usurierungsprozessen und dem Druck. Die vom Knorpel nicht überdeckten Stellen der Gelenkenden zeigen in prägnanter Weise die Usurierungsprozesse. Man sieht wie das Haematom sich tief und breit in den Knochen eingebohrt hat, besonders gut und zuerst an der Fossa intercondylica und Fossa olecrani (Cocci). Die Exkavation der Fossa intercondyloidea oder olecrani ist für Holstein ein Kriterium des Stadiums II. Die gelegentlich bohnenförmige Einbuchtung reicht oft bis zur Epiphysenlinie und ist von einem arkadenförmigen Rand umgrenzt, senkrecht zum Haematomdruck (Fonio, Kukowka). Das Innere der Fossa ist strukturlos offenbar einem Haematom entsprechend. Gelegentlich scheint die Fossa verschoben. Die Eminentiae intercondylicae können unversehrt, verkürzt, verbreitert oder auseinandergedrängt sein (Ivins). Die Mittellinie des Femurs ist häufig verschoben (Keefer).

An den Stellen, wo die Knorpelüberdeckung in Knochen übergeht, unterhöhlt das Haematom den Gelenkrand, der schließlich als Pseudorandwulst die Gelenkkonturen durch die Arrosioneindellung scheinbar überragt. Fonio beschreibt Usurierungsprozesse am Kondylus internus humeri und am Processus Coronoides ulnae, wo die betreffenden Pseudorandwülste eine Papageienschnabelform angenommen haben. Der knöcherne Anteil der Kondylen sieht schon früh wie angegessen aus, während der knorpelige Rand noch unverändert ist.

Auch die Knorpelbedeckung erliegt in fortgeschrittenem Stadium allmählich diesen Usurierungsprozessen. Anfangs sind die Defekte nur landkartenförmig (König), später nehmen sie große Teile der Gelenkflächen ein. Im Röntgenbild drückt sich diese Veränderung durch unregelmäßige wellige Begrenzung der Gelenkkonturen aus (Holstein). Gehen die Knorpelusuren bis zum Knochen, gräbt sich die bindegewebige Kapsel des Haematoms tief in die Knochensubstanz ein.

Schwere Veränderungen der Gelenkflächen und der Gelenkenden resultieren daraus (Fonio). Die knöchernen Gelenkenden erscheinen dann zum Schluß wie abgeplattet, verbreitert und unregelmäßig gestaltet (DePalma). Die Randkonturen sind aufgefasert (Schmutzler). Die veränderten Gelenkflächen sind oft sehr intensiv schattengebend, was nach Fonio auf ausgedehnte Imprägnierung mit Haemosiderin, nach Holstein auf Verkalkungs- und Sklerosierungsprozesse zurückzuführen ist.

Die Patella zeigt die gleichen Veränderungen (Fonio, Schmutzler). Sie wird gelegentlich fest fixiert (Kukowka); sie befindet sich in Synostose mit dem Femur (Cocci). Cystoide Veränderungen der Patella beschreibt Holstein. Nach DePalma sind Kantenausziehungen an den Knie-scheibenpolen stets zu finden.

Die allgemeinen Deformierungen der Gelenkflächen gehen bis zur Verschmälerung und zu abnorm gestellter Gelenklinie, ja bis zum Verschwinden derselben. Holstein sieht als Kriterium für das Stadium III die Verschmälerung des Gelenkspaltes und die Wulstungen an. Der Übergang vom panarthritischen ins regressive Stadium läßt sich röntgenologisch nicht exakt feststellen.

Zu Beginn des Stadiums III sieht die Gelenkfläche "gezähnt" aus. Die Usurierungen schreiten bis zur Epiphysenlinie vor, so daß eine abnorme Stellung des unteren Gelenkendes resultiert (Fonio). Das regressive Stadium der haemophilen Gelenke läßt sich röntgenologisch nicht oder nur schwer von einer fortschreitenden Arthrose unterscheiden. Destruktive Prozesse finden sich hier anscheinend neben Knochenneubildungen (Kukowka), osteophytenartigem Kantenaufbau (Holstein), Knochenwucherungen (Fonio). Fonio beschreibt stempelartige Knochenvorsprünge an der unterhöhlten fossa intercondylica gegenüber der medialen eminentia intercondylica. Der Humeruskopf kann im Profil betrachtet eine Axtform bilden, der Talus Hammerform annehmen. Am Ellbogengelenk kann die rotula radii abnorm verbreitert sein (Holstein, Webb). Wachstumsstörungen am Radiusköpfchen können auch im Fall 2 der Kasuistik beobachtet werden.

Weichteilverkalkungen nach vorausgegangenem Bluterguß treten häufig auch im Gelenkbereich auf. Andersch und Dewitz berichten über eine Knochenspanne am Hüftgelenk, die zur Versteifung der Hüfte führte. Weichteilblutungen in Gelenknähe können ebenso wie Blutungen ins Gelenk Knochenusurierungen erzeugen (Lange). Nach Layani sind die Kalkbänder, die im Röntgenbild häufig zu sehen sind, durch subperiostale Haematome hervorgerufen. Gelegentlich können sich die subperiostalen Haematome auch knöchern organisieren und dann Spongiosa-

struktur zeigen, der Knochen ist spindelig aufgetrieben (Holstein). Nicht nur die Weichteilblutungen und subperiostalen Blutungen, auch die Knochenmarkblutungen können verkalken (Holstein, Freund).

Die Wachstumslinien können vermehrt sein (Kukowka, Keefer); das Knochenwachstum kann gestört sein (Ivins). Nach Holstein, Coffey, Kingma kommt es durch die chronisch rezidivierenden Blutungen zur Wachstumsakzelleration. Holstein fand deutliche Größendifferenzen sowohl im Querdurchmesser wie in der Höhe besonders der Epiphysen. Häufig treten Partien ausgesprochener Osteoporose auf, die ganze Kondylenmassen und ganze Epiphysen einnehmen können (Fonio). Nach Holstein sind sie aber nur auf die Epiphysen beschränkt und befallen später die Diaphysen der angrenzenden Röhrenknochen. Buchner stellt eine auffällige Zartheit der Fibula im Röntgenbild fest. Schmutzler spricht von fleckiger Strukturveränderung.

Daneben finden sich stärker schattierte größere oder kleinere Herde, offenbar osteosklerotische Knochenveränderungen. Durch diffuse Demineralisation wird häufig die Epiphysenfugenarbe deutlich erkennbar. Die Knochenstruktur erscheint strähnig und vergrößert. Ein Zusammenbruch der Balkchenstruktur kann vorkommen (DePalma). Mit zunehmendem Alter finden sich auch atrophische Bilder (Holstein).

Die Usurierung schreitet in die Tiefe fort und ergibt zahlreiche in den Epiphysen liegende Aufhellungsherde, welche von Trabekeln durchzogen und von sklerosierten Rändern begrenzt werden. Durch Überschneiden von Verdichtungslinien erscheint eine bogenförmige Ornamentzeichnung in der Spongiosa der Epiphysen. Bei abgeheilten Formen sieht man eine Füllung der Aufhellungsherde mit Wiederherstellung der Trabekelstruktur (Sonnenschein).

Tengberg vermittelt einen guten Überblick über die röntgenologischen Veränderungen. Er unterscheidet vom Standpunkt des Röntgenologen aus fünf Stadien der Gelenkveränderungen: Im Stadium I finden sich juxtaartikuläre Cysten. Im Stadium II kommt eine Verschmälерung des Gelenkknorpels dazu. Im Stadium III findet sich eine subchondrale Sklerosierung der Gelenkflächen. Im Stadium IV sieht man ausgedehnte Zerstörungen und Deformitäten des Gelenkes. Im Stadium V kommt es zum weitgehenden Umbau im Bereich der Gelenkenden und Epiphysen. Des weiteren gibt es extraartikuläre Knochenveränderungen, die durch subperiostale und intraossale Blutungen hervorgerufen sind. Gelegentlich treten Knochenarosionen durch Weichteilblutungen auf (Cocci). Bei den häufigen subperiostalen Blutungen kommt es anschließend zu Corticalisverdickungen (Mahon), die röntgenologisch aber auch histologisch (Neff) an maligne Prozesse erinnern (Eichler, Mahon), durch ihr bilaterales Auftreten indessen auf die Haemophilie hinweisen (Stiris). Osteolytische Vorgänge in den Fingern sieht Alagille,

am Schienbein Lange.

Holstein macht bei allen haemophilen Patienten serienmäßige Aufnahmen der Schulter-, Ellbogen-, Handgelenke, sowie der Hüft-, Knie- und Fußgelenke in zwei Ebenen. Dabei gelingt es ihm, pathologische Gelenkveränderungen nachzuweisen, an denen anamnestisch kein Hinweis auf eine vorangegangene Blutung besteht. Andererseits kann er nach Ablauf häufiger Blutungen oft röntgenologisch noch völlig intakte Gelenke finden.

Zur Differenzierung kommen – neben dem Gerinnungsbefund – Schattierungen im Bereich der Gelenkkapsel, die Art der Lokalisation der Usurierungsprozesse am Knochen und Knorpel, die Verbreiterung und Vertiefung gewisser knorpelfreier Gelenkanteile, die Vakuolenbildung in den Epiphysen in Frage (Holstein). Dabei können von diesen degenerierenden Prozessen alle Gelenke befallen werden.

IX. Aktuelle biochemische Grundlagen auf dem Gebiet der Arthroseforschung

Die Arthrose ist charakterisiert als primär nicht infektiöses chronisches Gelenkleiden mit Beginn im Gelenkknorpel. Sie ist einerseits von der Form und der funktionellen Beanspruchung des Gelenkes, andererseits von der Art und der Qualität des Gelenkgewebes abhängig (Hackenbroch). Der gewebliche Faktor wird bei jeder Arthrose wirksam (Eylau, Viernstein). Entzündliche und degenerative Gelenkerkrankungen sind schwer gegeneinander abzugrenzen. (Hackenbroch). Blumencron findet bei arthrotischen Gelenken 47 % mit entzündlicher Reaktion.

Frühere Arbeiten versuchen anhand der pathologisch-histologischen Veränderungen des Gewebes die letztlich auslösenden Faktoren der degenerativen Veränderungen aufzuzeigen. Heute sind die biochemischen, histo-chemischen und physikalischen Untersuchungsmethoden der Grundsatz in den Vordergrund getreten. Es eröffnen sich dabei Einblicke in Stoffwechselvorgänge der Gelenkbestandteile.

Der Gelenkknorpel weist funktionell spezifischen Aufbau auf; er besteht aus Knorpelzellen, kollagenen Fasern und Kittsubstanz; er enthält keine Nerven und keine Blutgefäße. Die Kittsubstanz verdeckt durch ihre Masse die eingelagerten kollagenen Fibrillen und maskiert sie, wodurch der Eindruck einer homogenen Masse entsteht. Nach Greiling hat jedes Bindegewebe ein spezifisches Mucopolysaccharid-Verteilungsmuster, das auch das funktionelle Verhalten des Bindegewebes bestimmt. Die Mucopolysaccharid-Biosynthese, wie die Kollagensynthese sind spezifische Leistungen mit spezifischen Enzymen des Bindegewebes. Die Fibroblasten bilden intraplasmatisch die Vorstufen des Kollagens und der Mucopolysaccharide. Diese Vorstufen wer-

den aus der Zelle ausgeschleust und erst im extrazellulären Milieu erfolgt die Fibrillenbildung (Dettmer), die von der sauren Mucopolysaccharidsäure gesteuert wird (Viernstein). Der Gelenkknorpel besteht aus den Polysacchariden Chondroitin-4-sulfat, Chondroitin-6-sulfat, und Keratansulfat (Greiling). Die Polysaccharidsulfate sind verantwortlich für die Formkonstanz und Elastizität des Gelenkknorpels (Gibian).

Das Kollagen setzt sich aus sauren und basischen Aminosäuren zusammen, deren Anordnung die Querstreifung der kollagenen Fasern bedingen. Die kollagenen Fasern sind unempfindlich gegenüber den im menschlichen Körper nachgewiesenen Fermenten solange sie nicht denaturiert sind (Viernstein). Die Fibrillen sind im normalen Knorpel gleichmäßig vernetzt (Dettmer). Der Kollagengehalt der Knorpelsubstanz beträgt nach Viernstein 75 %. Ist der Knorpel arthrotisch verändert, weisen die Fibrillen keine Querstreifung auf, sie zeigen Strukturauflösung und Verdickung (Dettmer), die Faserzüge sind ungeordnet.

Die Grundsubstanz ist für die physikalischen Eigenschaften des Gewebes von Bedeutung (Gibian), auch als Mittler des Stoffwechsels kommen ihr wesentliche Aufgaben zu. Da ihre Bedeutung für die Leistungsfähigkeit, Widerstandskraft und Ernährung des Knorpels sehr groß ist, führen Abweichungen der Norm zu verminderter Leistungsfähigkeit oder zum Schwund des Knorpels selbst, zur Arthrose (Viernstein).

Die Chondroitinschwefelsäuren der Kittsubstanz bestehen zu äquimolekularen Teilen aus Schwefelsäure, Glucuronsäure, Essigsäure und Galaktosamin. Die Mucopolysaccharide liegen größtenteils als Polysaccharid-Protein-Komplex vor (Maibach, Greiling). Diese Komplexbildung wirkt sich stabilisierend auf die Grundsubstanz aus und dient zugleich ihrem Schutz. Nach Viernstein ist das Mucoprotein im Gegensatz zum Kollagen gegenüber dem verdauenden Einfluß von Trypsin empfindlich. Daraus leitet er die Möglichkeit des depolymerisierenden Einflusses des Fermentes auf die Grundsubstanz – im Sinne der Spaltung des Mucoproteids – ab. In vitro und histochemisch ist der Komplex durch testikuläre Hyaluronidase, beta-Glucuronidase und Papain abbaubar (Maibach). Gegenüber zuckerspaltenden Fermenten zeigt sich die Knorpelgrundsubstanz relativ beständig (Viernstein).

Nach Untersuchungen von Viernstein ist das Verhältnis zwischen Kollagen und dem Hauptbestandteil der Knorpelgrundsubstanz, des Mucopolysaccharidkomplexes, bei Gelenkknorpel von normalem makroskopischem Aspekt in allen untersuchten Altersstufen annähernd gleich, und zwar für das Kollagen 65 %, für Chondroitinschwefelsäure (ChS) 15 % und für den Restanteil der Grundsubstanz (Protein?) 20 %.

Zur Ernährung des Gelenkknorpels stehen zwei Kapillarnetze für den Stoffaustausch zur Verfügung. Das synoviale Kapillarnetz und das subchondrale Kapillarnetz. Das subchondrale

Kapillarnetz ist beim Erwachsenen durch eine Knochenlamelle vom Knorpel abgetrennt. Jenseits des Kapillarnetzes findet der Nährstofftransport durch die Gelenkflüssigkeit statt (Otte). Durch Diffusion gelangen die Nährstoffe entlang hypothetischer Saftbahnen zu den Zellen (Viernstein). Die Gelenkfunktion beschleunigt den Stofftransport durch Umwälzung der Synovia (Otte). Die bei Belastung auftretenden Druckschwankungen wirken sich durch die Gewebselastizität als Sog und Druck günstig auf die Diffusion aus (Viernstein).

Bei arthrotischer Veränderung des Gelenkknorpels bleibt der Bestandteil des Kollagens nahezu unverändert. Kollagen spielt also in der Arthroseentwicklung eine geringe Rolle (Viernstein). Es hat auch eine niedrige Stoffwechselgeschwindigkeit und dadurch bedingte lange Haltwerzeit, sie beträgt nach Dettmer Monate. Nach Fischer-Wasels findet im arthrotischen Knorpel eine Vermehrung der kollagenen Fasern auf Kosten der Grundsubstanz statt. Mit Zunahme des Kollagens steigt die alkalische Phosphatase an (Richterich), die physiologischer Weise nur in geringsten Mengen in der Zone der Grundsubstanzumwandlung nachzuweisen ist (Otte). Nach Viernstein erscheint vor allem das inadäquate Verhältnis der ChS zu der mit ihr in Verbindung stehenden Restsubstanz auffällig bei Arthrose: der ChS-Gehalt ist erheblich vermindert und der Rest ist dabei gleichzeitig vermehrt.

Diese Veränderungen, die den gesamten Gelenkknorpel betreffen, belasteten wie unbelasteten, findet Viernstein bei traumatischer Arthrose, Altersarthrose, Arthrose des degenerativen Geschehens, bei infektiösen und toxischen Einflüssen, wo es zum rapiden Abbau der Knorpelgrundsubstanz kommt.

Bei der Arthrose ist also die Zusammensetzung der Knorpelgrundsubstanz oder des regelrechten Bindungsmechanismus der beiden Komponenten der Grundsubstanz gestört (Gibian, Viernstein). Die Trennung des Mucopolysaccharidkomplexes scheint die Basis für die Verminderung bzw. Ausschwemmung der ChS zu sein (Viernstein). An der obersten Schicht der Knorpeldecke ist die durch Grundsubstanzverlust bedingte Demaskierung der kollagenen Fibrillen am deutlichsten, da diese Schicht direkter Reibung ausgesetzt ist und unmittelbaren Kontakt mit der Gelenkflüssigkeit und den in ihr enthaltenen Substraten und Fermenten hat. Nach Otte ist keine Regeneration des Knorpels mehr möglich, wenn die Zellen der oberflächlichen Schicht aufgebraucht werden, da sie durch Teilung für den Zellnachschub sorgen. Die Veränderung dieser Schicht ist entscheidend für die fortschreitende Degeneration (Schallock).

Laves findet im degenerierten Knorpel vermehrt reduzierende Substanzen, die nicht durch vermehrte Produktion, sondern durch gehemmten Ab- und Weitertransport verursacht sind (Schallock), da die sogenannte Transitstrecke, die Substrate und Stoffwechselprodukte vom Lumen

der Kapillare bis zur Zelle und umgekehrt zurücklegen müssen, verdichtet und schwerer permeabel ist durch die Grundsubstanzveränderung (Dettmer). Durch die Veränderungen werden auch zellaktive Stoffe frei, die massive Produktion von Faservorstufen und Mucopolysaccharidsäuren durch die Zelle bewirken. Die Zellen bieten morphologisch das Bild von Brutkapseln, die physiologischerweise nur in Wachstumsalter im Bereich des subchondralen Kapillarnetzes auftreten (Otte). Die Brutkapseln zeichnen sich durch maximalen Glykogengehalt aus (Richterich), der normalerweise zur Ossifikation verbraucht wird (Otte, Richterich). Trotz der Zellproliferation überwiegen die parallel dazu verlaufenden Abbauvorgänge. Das Stoffwechselgleichgewicht ist gestört (Otte, Dettmer, Binzus). Untersuchungen von Cooke ergeben, daß die Veränderungen der Grundsubstanz den Veränderungen der Zelle vorausgehen.

Snallock stellt als wesentlichen Faktor die Viskosität der Grundsubstanz der strukturell bedingten Elastizität gegenüber. Die Viskosität der Grundsubstanz ist abhängig vom Wassergehalt und vom Wasserbindungsvermögen. Der Wassergehalt des degenerierten Knorpels steigt nach Untersuchungen von Viernstein durch die Grundsubstanzveränderungen an.

Der hyaline Gelenkknorpel wird wegen seines niedrigen Stoffwechsels zu den bradytropen Geweben gezählt (Bürger). Der Stoffwechsel ist anaerob (Bywaters, Laskin, Hills, Lutwak-Mann). Ein großer Teil der Stoffwechselenergie des Knorpels wird auf dem Weg der anaeroben Glykolyse gebildet. Viernstein hat im Knorpel Glycerinaldehyd-3-phosphat, Pyruvatkinase und Milchsäuredehydrogenase nachgewiesen. Es fehlen die Enzyme um C_6 -Ketten zu spalten. Der Gelenkknorpel verwendet daher nur Triosen (Viernstein, Enslidis). Der Trioseabbau liefert dem Knorpelgewebe beträchtliche Energiemengen, die dem Gewebe ausschließlich zur Regeneration zur Verfügung stehen. Viernstein folgert daraus, daß der Knorpel einen relativ aktiven Stoffwechsel hat.

Otte stellt fest, daß sich in den Knorpelzellen histochemisch Fermente der Atmungskette nachweisen lassen. Der hyaline Gelenkknorpel zeigt einen sehr geringen Sauerstoffverbrauch (Viernstein). Die oxydative Aktivität beschränkt sich auf den Bereich des subchondralen Kapillarnetzes; im synovialen Milieu, das sind die oberen zwei Drittel des Gelenkknorpels, aber ist nur anoxydativer Stoffwechsel möglich (Otte).

Über die Geschwindigkeit des im Knorpelgewebe ablaufenden Stoffwechsels gewann man durch TRACER-Versuche mit ^{35}S und ^{14}C Einblick: Boström findet nach 16 Tagen ^{35}S in ChS um die Hälfte erniedrigt. ^{14}C ist noch 14 Wochen nach dem Einbau im Kollagen nachweisbar (Neuberger). Maibach findet den ^{35}S -Stoffwechsel in den tieferen Knorpelschichten aktiver. Hier ist die Transitstrecke wesentlich kleiner, so daß von vornherein ein lebhafter Stoffwechsel er-

wartet werden kann (Otte). Die Halbwertszeit von ChS ist wesentlich kürzer als die des Kollagens, sie liegt zwischen Tagen und Wochen (Dettmer). ChS unterliegt also einem intensiveren Umbau.

Daraus kann auf vermehrte Empfindlichkeit des CnS gegenüber Änderungen des normalen Stoffwechsels bzw. Lebensbedingungen geschlossen werden.

Die Veränderungen im Grundsubstanzaufbau des Gelenkknorpels müssen Folge einer übergeordneten, das gesamte Gelenk betreffenden Stoffwechselstörung sein (Viernstein). Der Synovialmembran kommt dabei eine besondere Bedeutung zu. Der Bau der Synovialkapillaren ermöglicht Sekretion unspezifischer Synovialbestandteile und Resorption der Gelenkschmiere (Lang). Die typischen Synovialzellen sezernieren die speziellen Synovialbestandteile wie z.B. die Hyaluronsäure. Synovialzellen, die aus dem Gewebsverband herausgelöst sind, können Erythrozyten phagozytieren (Lang).

Vergleichende Gasstoffwechseluntersuchungen ergaben am stratum synoviale einen bedeutend aktiveren Gasaustausch als im Gelenkknorpel (Ruckers und Reissland). Die Synovialmembran stellt ein aktives Gewebe mit besonderen nutritiven Leistungen dar.

Der Stoffaustausch erfolgt durch das Kapillarendothel und die Interfibrillarräume durch Pinozytose (Dettmer). Die Permeabilität dieser Transitstrecke ist für niedermolekulare Stoffe größer als für hochmolekulare (Binzus, Lindner).

Im arthrotisch veränderten Kapselgewebe ist der Interfibrillarraum durch Fibroblastentätigkeit eingeengt. Die Zelle entwickelt im arthrotischen Kapselgewebe hohe Aktivität im Sinne einer Bindegewebsproliferation, die die Permeabilität dieses Raumes für alle möglichen Stoffe erschweren muß (Dettmer).

Die inneren Zellen der Gelenkkapsel, die wesentliche Synovialbestandteile sezernieren, können ihrer Aufgabe nicht mehr nachkommen. Es besteht eine Art Blockade für unbedingt benötigte Stoffe z.B. zur Synthese der Hyaluronsäure. Die ungenügende Produktion von Synovialflüssigkeit oder ihre falsche Zusammensetzung hat aber wiederum Auswirkungen auf den Stoffwechsel und die Struktur des Gelenkknorpels.

Die regulatorischen Eigenschaften der Zelle werden von der umgebenden Grundsubstanz mitbeeinflusst, da durch deren verzögerte Abgabe der Stoffwechselprodukte und ausgeschleusten Enzyme, die tatsächliche Milieuveränderung zeitlich verzerrt wird. Diese Verzögerung kann eine Fehlleistung zur Degeneration führen (Binzus). Eine direkte Erkennung der pathologischen Faktoren ist wegen der Komplexität der Verknüpfung von Transitstrecke und den intrazellulären Regelkreisfunktionen noch nicht möglich.

Die Synovialflüssigkeit, die das Produkt einerseits eines Blutdialysates, andererseits der aktiven Sekretion der Synovialzellen ist (Greiling, Richterich), spiegelt in ihrer Zusammensetzung den Zustand der Synovialmembran wieder. Mit der Veränderung der Synovialmembran kommt es zur Veränderung der Zusammensetzung der Synovialflüssigkeit, eventuell zum Versiegen der Synoviaproduktion, wodurch primär die oberflächlichen Knorpelschichten geschädigt werden, infolge vermehrter Reibung (Schmiereffekt fehlt) und Mangel an Nährsubstraten (Otte). Auch greifen an den oberflächlichen Schichten die in der Synovialflüssigkeit enthaltenen Fermente an.

Der Schmiereffekt und die Fähigkeit der Stoßdämpfung der Gelenkflüssigkeit ist von ihrer Viskosität abhängig (Gibian). Die Gelenkflüssigkeit ist normalerweise von zäher Konsistenz, die vorwiegend auf dem Gehalt an Hyaluronsäure beruht, die ein Produkt der Synovialzellen ist (Maibach). Die Viskosität der Synovialflüssigkeit nimmt bei fast allen Gelenkerkrankungen ab, besonders ausgeprägt ist dieser Befund beim Rheumatismus, weniger bei der Arthrose (Viernstein). Dabei ist die Hyaluronsäure vermehrt, sie ist aber qualitativ verändert eventuell niedriger polymer. Bei traumatisch bedingten Gelenkergüssen ist die Hyaluronsäure normal oder subnormal (Gibian).

Die anorganischen Bestandteile, sowie niedermolekulare organische Substanzen liegen in annähernd gleicher Konzentration vor wie im Serum (Richterich, Ropes und Bauer). Über ihr Verhalten bei degenerativen Gelenkerkrankungen liegen noch keine Untersuchungen vor.

Der Gehalt an Kohlehydraten ist normalerweise etwa dem des Serums gleich (Enislidis). Bei den meisten nicht entzündlichen Erkrankungen liegt die Kohlehydratkonzentration etwas unter dem normalen Wert; stark erniedrigt ist sie bei akut und chronischen bakteriellen Infekten (Ropes und Bauer).

Der Eiweißgehalt steigt bei vermehrtem Erguß bis auf das Fünffache des Normalwertes (Normalwert 1,7 g/100 ccm, Ropes). Die Differenzierung der Proteine ergibt eine Zunahme der Globuline in der Synovia bei arthrotischen Gelenken (Viernstein).

In normalen und pathologischen Organ- oder Bindegewebsregionen wird der Stoffwechsel durch Enzyme gesteuert. Die Qualität und Quantität des Stoffwechsels ist bei bestimmten Versorgungszuständen mit Nährstoffen abhängig von den Arten und Mengen der Enzyme, mit welchen die reaktiven Zellen ausgestattet sind. Auf Reize (schwankende Nährstoffversorgung, physiologische Belastung, Infekt, klimatische Veränderung) reagiert die Zelle mit einem Umbau ihrer enzymatischen Aktivitäten in der Synovialflüssigkeit, die von anderen Stoffwechselregionen

praktisch isoliert ist, gestattet Einblicke in Stoffwechselvorgänge und deren regulatorische Reaktionen.

Ropes und auch Maibach finden im Vergleich zum Serum niedrigere Aktivität der alkalischen Phosphatase. Maibach nimmt an, daß die alkalische Phosphatase dem Zuckertransport durch die Synovia an die Gelenkknorpeloberfläche dient. Interzellulär soll sie aus Uronsäure Hyaluronsäure polymerisieren und extrazellulär in der Gelenkhöhle Hyaluronsäure depolymerisieren (Maibach).

Der Glucoseabbau kann in der Synovialflüssigkeit nur über den Embden-Meyerhof-Zyklus zu den für den Gelenkknorpel notwendigen Triosen erfolgen, da nur dafür alle Enzyme in der Synovialflüssigkeit nachgewiesen sind (Enislidis).

Aus der qualitativen Analyse der Lactatdehydrogenase, die die reversible Umwandlungsreaktion von Brenztraubensäure zu Milchsäure katalysiert, ist ein Rückschluß auf den energetischen Stoffwechselzustand möglich. Die Lactatdehydrogenase ist ein heterogenes Enzymprotein bestehend aus fünf Isoenzymen, die unterschiedliche dynamische Eigenschaften besitzen. Binzus weist 60 % "anaerobe" M-subunits und 40 % "aerobe" H-subunits der Lactatdehydrogenase der Synovialflüssigkeit nach und folgert daraus, daß normalerweise sowohl der aerobische wie anaerobische Stoffwechsel relativ stark ausgeprägt ist. Bei der PCP ist der Gelenkstoffwechsel aber vorwiegend aerob ausgerichtet. Lactatdehydrogenase ist auch im Gelenkknorpel nachgewiesen (Viernstein), aber in geringerer Konzentration als in der Synovialflüssigkeit (Greiling). Bei der Arthrose ist Lactatdehydrogenase-Aktivität praktisch normal. Aldolase zeigt geringe Erhöhung über den Normbereich des Serums. Bei der PCP dagegen sind diese Enzyme signifikant erhöht (Greiling), Enislidis erklärt die Erhöhung der Aldolase-Aktivität bei Arthrose damit, daß das aldolasehaltige Gewebe, die Synovialmembran, geschädigt ist.

In der Synovialflüssigkeit findet man bei allen entzündlichen Gelenkerkrankungen geringe Glucosekonzentration bei hohen Milchsäurewerten als Zeichen der krankhaft gesteigerten Glykolyse (Greiling).

In der Synovialflüssigkeit sind neben den Enzymen der Glykolyse auch Enzyme des Zitronensäurezyklus nachgewiesen, die sich bei Entzündung und Degeneration wie Enzyme der Glykolyse verhalten (Greiling).

Die Enzymaktivitäten sind vor allem vom Ausmaß der Entzündung abhängig und nicht von der Ätiologie der Erkrankung (Richterich).

Ziff analysiert die Konzentration der Aminotripeptidase in einer großen Zahl abnormer Gelenkflüssigkeiten, dabei ist die Enzymkonzentration bei rheumatischer Arthritis stark erhöht, bei degenerativen Gelenkerkrankungen sehr niedrig.

Kaerer weist in der Synovia einen Trypsininhibitor nach, der eventuell die Oberflächenzellen gegen proteolytische Verdauung schützt.

Es werden auch eine Diastase und Lipase in der Synovialflüssigkeit nachgewiesen (Maibach). Die Enzyme stammen nach Greiling und Maibach wahrscheinlich aus der Synovialmembran und dem pannösen Granulationsgewebe, nur ein kleiner Teil wird beim Zerfall der Leukozyten frei.

Die zellulären Elemente der Synovia sind zu 90 % Leukozyten. Gegen die Leukozyten als hauptsächliche Quelle der Enzyme spricht, daß keine direkte Proportionalität zwischen der Enzymaktivität und der Zellzahl besteht (Greiling). Bei Leukozytenzerfall werden Proteasen frei (Richterich).

Die Aktivität der Enzyme ist an ein p_H -Optimum gebunden (Weller). Der p_H von normalem Gelenkknorpel beträgt durchschnittlich 7,6; bei arthrotischem 6,8 - 8,0 (Rössler).

Die Hyaluronidase hat ihr p_H -Optimum bei 5,4 (Meyer). Im Knorpel findet sich keine Hyaluronidase (Richterich). Die Synovialflüssigkeit gehört zu den Hyaluronidase labilen Strukturen (Gibian). Permeabilitätsveränderungen der Synovialmembran unter Hyaluronidase Einfluß kann neben dem Nachweis eines Hyaluronsäurevorkommens als Hinweis für dessen biologische Bedeutung zur Regelung des Stoffaustausches dienen (Gibian).

Hyaluronidase bewirkt eine Viskositätsminderung von Hyaluronsäure-Lösungen. Es entstehen parallel dazu reduzierende Gruppen, zugleich schreitet die Depolymerisation fort. Diese Vorgänge der Depolymerisation beruhen auf ein und demselben Reaktionsmechanismus durch ein und dasselbe Ferment, die Hyaluronidase (Gibian). Die Hyaluronidase zeigt keine Wirkung auf ChS, ihr streng spezifischer Angriffspunkt ist die Hyaluronsäure (Hoffmann-Ostenhof). Im Gewebe kommt daneben ein Hyaluronsäure depolymerisierender Faktor vor, der nicht mit der Testes-Hyaluronidase identisch ist; er ist für physiologischen Abbau von Hyaluronsäure und Chondroitinschwefelsäure verantwortlich. (Gibian). Die fermentative Wirkung unterliegt dem regulierenden Einfluß von Hemmstoffen, die an die Serumalbumine gebunden sind (Dorfmann) und chemisch nahe Verwandte der Hyaluronsäure sind.

Ist die Synovialflüssigkeit pathologisch vermehrt, finden sich auffallend große Mengen Hyaluronidase (Gibian), die Erklärung hierfür ist die pathologische Zusammensetzung der Hyaluronsäure, die die Hyaluronidase nicht abbinden kann. Hier ist also nicht primär das Gleichgewicht

zwischen Enzym und dessen Inhibitor gestört, sondern der strukturelle Aufbau des Polysaccharids "Hyaluronsäure".

Die pathologische Zusammensetzung der Synovialflüssigkeit oder ihr totales Fehlen können zur Knorpelschädigung führen, durch Entfernung und Blockierung der lebenswichtigen Elemente wie durch p_H -Verschiebung (Enslidis, Weller).

Die pathogenetische Bedeutung der Synovialflüssigkeit für die Entstehung degenerativer und entzündlicher Gelenkerkrankungen beruht nach Greiling vor allem auf den bei Entzündung lysosomal freigesetzten Proteasen, die in der Lage sind, die für die Struktur des Gelenkknorpels notwendigen Chondromucopolysaccharide zu spalten. Geringe Mengen dieser Substanzen kann man in der Synovialflüssigkeit entzündlicher Gelenke nachweisen. Nach Loeg produzieren die Leukozyten nicht genügend Proteasen um den Knorpel angreifen zu können. Bei degenerativen Gelenkerkrankungen spielt wahrscheinlich eine Chondrocytose beim Abbau des Chondromucoproteins eine Rolle, da der Sulforangehalt der Synovialflüssigkeit bei degenerativen Gelenkerkrankungen erhöht ist (Greiling).

Nach Viernstein bewirken Änderungen des normalen Hormon- und Vitaminspiegels nach den heutigen Kenntnissen keine sicher faßbaren Veränderungen. Nachgewiesen sind aber, daß beim arthrotischen Geschehen mangelhaftes Angebot von Vitamin C zu Knorpelveränderung führen kann. Es treten Differenzierungsstörungen des kollagenen Fasergerüsts wie der Grundsubstanz auf (Viernstein).

Qualitätsdefekte der Gelenkgewebe führen auf die Dauer zur Dysfunktion der Gelenke (Knackenbröck). Die ersten sicher wahrnehmbaren Veränderungen bei den Arthroseformen liegen in der Knorpelgrundsubstanz. Es ist anzunehmen, daß diesen Knorpelveränderungen Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen zugrunde liegen (Viernstein, Dornier, Greiling, Otto, Lindner).

X. Diskussion

Die markanteste Veränderung im arthrotischen Gelenk ist die allgemeine Stoffwechselstörung, die in zwar massiver aber unzureichender Aktivierung des Stoffwechsels besteht, und begünstigt wird durch die großen Transistrecken im Knorpel. Sie äußern sich auch Verminderung des ChS-Gehaltes der Knorpelgrundsubstanz.

Greiling stellt beim makrothymen des Blutes die starke Verminderung des ChS-Gehaltes im Vergleich zu gleichaltrigem Gelenkknorpel fest. Er erwägt entstehungsgeschichtlichen Zusammenhänge der degenerativen Gelenkerkrankungen durch gestörten Energiestoffwechsel, ähnlich wie

er bei der Alkaptonurie vorliegt. Bei der Alkaptonurie hemmt die polymerisierte Homogentisinsäure Fermente der G₁-Klyse, des Zitronensäurezyklus, des Aminosäure-Stoffwechsels, so daß keine ATP gebildet werden kann und es zu Störung der Kollagen- und ChS-synthese kommt, die von ATP über UTP gebildet werden (Vierstein).

Im mikroskopischen Zellbild oder der Matrix zeigen sich in den frühesten Haemarthrose-Stadien keine deutlichen Knorpelveränderungen auch keine Eiseneinlagerung (Fonio). Wolf bestätigt diesen Befund durch experimentell gesetzte Haemarthrosen mit ungerinnbarem Blut. Er findet nach achtwöchiger Versuchsdauer mikroskopisch keine deutlichen Veränderungen. Die Untersuchungen der Stoffwechselaktivitäten des Gelenkknorpels ergeben völlig unveränderte Verhältnisse.

Das eisenhaltige Pigment Haemosiderin wird hauptsächlich in den Zellen der Synovialmembran und in den unmittelbar darunterliegenden Geweben abgelagert (Collins). Die Synovialmembran lädt sich nach jeder Blutung mit mehr Haemosiderin auf. Die Synovialzellen wirken als Phagozyten (Lang), außerdem können die sauren Gruppen im Gewebe kolloides Eisen (III) - hydroxyd festhalten (Gibian). Fe^{2+} und Fe^{3+} wirken neben den Porphyrinen und Gallenfarbstoffen als Hyaluronidase-Inhibitoren oder -Inaktivatoren (Gibian). Inwieweit sich diese Tatsache auf die diffusionsfördernde Wirkung der Hyaluronidase auswirkt ist unklar.

Doch allein die Haemosiderinablagerung in der Synovia ergeben nach Untersuchungen von Collins weder arthritische noch fibrose Veränderungen. Wolf hingegen findet die Synovialmembran schon frühzeitig durch klassische Zeichen der Entzündung, gefolgt von fortschreiten der Fibrosis und Einlagerungen von Eisen, verändert.

Die Oberflächeneigenschaften der Gelenkinnenflächen sind nach Marx und Aleboveyh relativ blutgerinnungsneutral, wie auch schon Schloessmann feststellte. Auch bei Verletzung sollen nur geringe Thrombokinasemengen abgegeben werden. Der normale Kniegelenkknorpel zeigt größtenteils keine Thrombokinasaktivität und die Synovialmembran, Ligamenta und Menisci nur sehr minimale (Sjölin, Astrup). Sjölin findet bei einem haemophilen Gelenkextrakt einen Thrombokinas-inhibitor, der sich im Venenblut nicht nachweisen läßt. Collins zeigt, daß auch die Blutgelenkergüsse bei nicht Haemophilen weder in vivo noch in vitro gerinnen.

In Gelenkkapsel-, Synovialmembran- und Ligamentextrakten findet sich ein Plasminogen-aktivator (Sjölin, Marx und Aleboveyh). Der Plasminogenaktivator findet sich normalerweise in der Synovialflüssigkeit (Astrup). Lack ist der Ansicht, daß der Knorpel per se Plasminogen aktiviert. Der Knorpel enthält keinen Plasminogenaktivator (Marx und Aleboveyh).

Die Synovialflüssigkeit enthält kein Fibrinogen (Lack). Im haemophilen Kniegelenksbluterguß

findet Marx und Alebouyeh im Gegensatz zum Venenblut kein Fibrinogen oder sehr starke Fibrinogenverminderung. Diesen Befund erklären sie damit, daß eine kräftige Fibrino(geno)-lyse abläuft, da nur sehr wenig Fibrin im haemophilen Gelenk auftritt und reichlich Fibrin-(ogen) Abbauprodukte und Antithrombin VI-Aktivität sich finden. Auch liegen die Gerinnungsfaktoren VIII, V, II erheblich unter den Aktivitäten im Venenblut.

Durch den fehlenden thromboplastischen Gewebsaktivator und die starke Fibrinolyse wird das Blutergelenk zum führenden Symptom der Haemophilie (Schmutzler).

Fermentative Auflösung des Fibringerinnsels erfolgt auch durch die Hyaluronsäure und ChS (Gibian), und zwar dadurch, daß sie die Aktivierung von Plasminogen bewirken oder eine direkt-indirekte Wirkung auf Plasmin ausüben. Auch soll die fibrinolytische Wirkungskomponente des Thrombin durch Mucopolysaccharide verstärkt werden (Gibian).

Das aktivierte Plasmin verdaut Fibrin und Fibrinogen. Ist aber Plasmin im Übermaß vorhanden greift es Proteinfasern an (Lack, Richterich). Marx und Alebouyeh können makroskopisch dies nicht bestätigen. Die Spezifität von Plasmin für Fibrin(ogen) drückt sich nur durch schnelleren Abbau dieser Substanzen aus (Richterich). Plasmin wird gehemmt durch spezifische Plasmin-inhibitor, der normalerweise in der Synovialflüssigkeit vorkommt (Lack) und ebenfalls durch Trypsininhibitor, der ebenfalls in der Synovialflüssigkeit nachgewiesen wird (Richterich), aber trotzdem wird das Fibrin verdaut (Lack).

Außer dem proteolytischen Ferment Plasmin kommt es noch durch den Leukozytenzerfall zur Freisetzung von Proteasen (Richterich). Lack nimmt an, daß die Proteasen der Leukozyten nicht genügen um den Knorpel anzugreifen. Die zerstörten Leukozyten aktivieren ebenfalls Plasminogen (Richterich).

Beim Haemarthros kommt es häufig zu arthritischen Schüben. Die entzündete Synovialmembran, die durch krankhaft gesteigerte Glykolyse die hohe Aktivität der glykolytischen Enzyme herbeiführen kann, die gestörte Permeabilität beim Entzündungszustand, die bei Entzündung lysosomal freiwerdenden Proteasen (die Leukozyten sind im entzündeten Haemarthros stark erhöht, (Marx und Alebouyeh, Ropes und Bauer) und das aktivierte Plasminsystem kann so die für die Struktur des Gelenkknorpels notwendigen Chondroitinmucoproteide spalten und den Gelenkknorpel für andere im Blut enthaltenen Fermente angreifbar machen.

Andererseits trägt die durch den Druck der großen Blutextravasate bedingte Hypoxaemie und mangelnde Stoffversorgung (Jones) neben den bei der Entzündung freiwerdenden zellaktiven Stoffen zur Proliferation mit Entgleisung des Stoffwechsels bei.

Die Veränderungen am Knorpel werden außerdem mitverursacht durch das Sistieren der Synovia-

produktion (Larje). Die wiederholten Reizzustände der Synovialmembran und die Einlagerung von Eisenpigment in die Gelenkkapsel, verursachen erhebliche bindegewebige Veränderungen und Vernarbungen aller Teile der Gelenkkapsel, die die Synovialproduktion zum Sistieren bringen. Der Gelenkknorpel wird dadurch mangelhaft ernährt. Es kommt zur Knorpeldegeneration.

Auch die Funktion der Synovialis als Respirationsorgan wird durch die Reaktion auf die schubweisen Blutungen eingeschränkt. Hypertrophie, zahlreiche lange Fimbrien, die mit großen Mengen Haemosiderin beladen sind (Schröder), Vermehrung der oberflächlichen Lagen und Sklerosierung der tieferen Schichten (Sonnenschein) kennzeichnen die Synovialisreaktion. Durch die erschwerte Rückresorption werden die folgenden Blutergüsse bis zu ihrer weiteren langsamen Aufsaugung unter Druck stehen. Es entsteht ein *circulus vitiosus* mit kontinuierlicher Verdickung der Synovialis, welche durch ihre Veränderung die Grundlage zu einer neuerlichen Reizung, sowie zu einer aseptischen Nekrose des Gelenkknorpels schafft. Diese Überlegungen lassen vermuten, daß auch die Entstehung des Blutergelenkes durch gestörten Stoffwechsel erfolgt, der dann unterstützt durch die ungünstigen Gerinnungsverhältnisse Aufbaustörungen des Gelenkknorpels zur Folge hat. Diese laufen letztlich in einem klinischen und röntgenologischen Befund aus, welcher der gewöhnlichen "Arthrose" weitgehend entspricht.

XI. Zusammenfassung

Nach einem knappen medizin-historischen Überblick, wird kurz auf die neuesten Erkenntnisse auf dem Gebiet der Vererbungslehre und die Klinik der Haemophilie eingegangen. Die Symptome des haemophilen Haemarthros werden eingehend in Klinik und Röntgenologie dargestellt und durch vier Kasuistiken (mit Röntgenbildern) ergänzt. Die pathologisch-anatomischen und pathologisch-histologischen Befunde des Haemarthros beim Bluter werden ausgiebig erläutert und mit der aktuellen Publizistik auf dem Gebiet der Arthrose-Grundlagenforschung in Beziehung gebracht. Gerade die Biochemie der Arthrose läßt Zusammenhänge zur Destruktion des Blutergelenkes annehmen. Es erhebt sich die Frage, ob beim Blutergelenk biochemische Äquivalenzen wie bei manchen Formen der Arthrose bestehen. Der gegenwärtige Forschungsstand läßt erkennen, daß bei den verschiedenen Formen der rezidivierenden Gelenkblutungen der Knorpelstoffwechsel ähnlich gestört wird wie bei manchen Formen der arthrotischen Gelenke.

LITERATURVERZEICHNIS

- ACHENBACH W. Plasmatisch bedingte Störungen der Blutgerinnung.
Medizinische Nr. 29/30 1959 S. 1345
- ADONIAN A., Shelby L.D., Shirley T.W.
A total Programm for the Patient with Hemophilia.
I. Medical Aspects. Phys. Therap. 46 : 1268 1966
- AGGELER P.M., White S.G., Glending M.B., Page E.W., Leake T., Bates G.
Plasma Thromboplastin Component (PTC) Deficiency. A New Disease
Resembling Hemophilia. Pro.Soc. Exp.Biol. 79 : 692 1952
- AHLBERG A., Nilsson J.M., Bauer G.C.H.
Use of Antihemophilic Factor (Plasma Fraction I - O) during Correction
of Knee-Joint Deformities in Hemophilia A.
J.Bone Joint Surg (amer) 47 : 323 1965
- ALAGILLE D., Queneau P., Hantray M.
The radiological aspect of hemophilic arthropathies.
Ann. Radiol. (Par) 4 : 749 - 758 1961
- ALZAHARAVIUS Zit. nach Schloessmann
- ANDERSCH H., Dewitz A.
Faulty posture and proneness to hemorrhage in the area of the hip
joint as causes of ossification of the soft parts (Case report).
Deutsch. Gesundh. 16 : 487 - 489 1961
- ANSCHÜTZ W. Die Erkrankungen der Knochen und Gelenke.
Lehrbuch der Chir. L.Wulstein und H.Küttner Bd 2 Jena 1931 9.Aufl.
- AREZU G., Spinazola A.
On a case of Christmas disease associated with factor VII deficiency.
Pan minerva Med. 3 : 51 - 54 1961
- ASTRUP T., Sjölin K.E.
Thromboplastic and fibrinolytic activity of human synovial membrane
and fibros capsular. Tissue 97 : 852 1958

- AUTALOVSKA Z. Blutungserscheinungen in der Mundhöhle bei Haemophilie.
Z.Ges.Inn.Med. 18 : 1139 - 1142 1963
- BEGEMANN H. Praktische Haematologie Stuttgart 1961, 2. Aufl.
- BENTLY H.P. An assay of antihaemophilic globulin activity in the carrier female.
J.Lab.Clin.Med. 56 : 616 - 622 1960
- BERG G., Herzog M. Die verschiedenen Stadien des Blutergelenkes im Röntgenbild.
Fortschr. Röntgenstr. 15 : 126 1942
- BIANCO S., Crolle G.
Sur la valeur diagnostique du test de génération de la thromboplastin
(TGT) dans l'hémophilie. Observations cliniques.
Presse méd. 1075 - 1076 1957
- BIGGS R., Douglas A.S., MacFarlane R.G., Dacie J.V., Pitney W.R., Mersky C.,
O'Brien J.R. Christmas disease. A condition previously mistaken for hemophilia.
Brit.Med.J. (2) S. 1378 1952
- BIGGS R. Recent advances in the diagnosis and treatment of hemophilie.
Pro.Roy.Soc.Med. 50 : 645 - 647 1957
- BIGGS R., MacFarlane R.G.
Haemophilic and related conditions: a survey of 187 cases.
Brit.J.Haemat. 4 : 1 - 27 1958
- BINZUS G., Hölzer K.H.
Fermentaktivitäten und ihre Beurteilung bei verschiedenen Stoffwech-
selzuständen. Symp. degenerativer Gelenkerkrankungen.
Luitpold 1965 S. 33 - 44
- BIRK W. Ossärer Pseudotumor bei Haemophilie.
Wien.klin.Wschr. Bd. 72 S. 858 1960
- BITTER K. The hereditary of hemophilie A.
Internist (Berlin) 4 : 397 - 400 1963
- BLATTNER R.J. Antihemophilic globulin levels in carriers of hemophilie A.
J.Pediat. 58 : 298 - 300 1961

- BLATTNER R.J. Linkage in human inheritance: classic hemophilia and Christmas disease. J. Pediat. 66 : 453 - 456 1965
- BLUMENCRON W. Statischer Beitrag zum Arthrose-Arthritis Problem.
Z. für Rheumaforschung 19 : 81 1960
- BOCKELMANN M. Über die Natur und Bedeutung der haemophilen Gelenkaffektionen.
Inaug. Dissert. Göttingen 1881
- BOLDERO J.L., Kemp H.S.
The early bone and joint changes in haemophilia and similar blood dyscrasias measure of success. Brit.J.Radio. 39 : 172 - 180 1966
- BOND T.P., Levin W.C., Celander D.R., M.M. Guest
"Mild hemophilia" affecting both males and females.
New.Engl.J.Med. 266 : 220 - 223 1962
- BOSTRÖM H., Roden L., Vestermark A.
Glutamin as an Accelerator of Chondroitin Sulphate Synthesis
Nature 176 : 601 1955
- BRINKHOUS K.M., Graham J.B.
Hemophilia in the female dog. Science 111 : 723 1950
- BRINKHOUS K.M. Newer approaches to the study of hemophilia and hemophiloid states. J.Amer.Med.Ass. 154 : 481 1954
- " The Hemophilias. Int.Symp.Washington 1964
The University of North Carolina. Chapel Hill.
- " Hemophilia: pathophysiologie studies and the evolution of transfusion therapy. Ward Burdick award contribution.
Amer.J.Clin.Path. 41 : 342 - 351 1964
- BUCHNER H., Sailer S.
Die Haemophilie und ihre Behandlung unter Berücksichtigung der Knochen und Gelenkveränderungen. Langbecks Arch.DZ.Chir. Bd. 293 H5 S. 588 - 601 1960
- BUCHNER H. Das Blutergelenk und seine Behandlung.Vorträge aus der praktischen Chirurgie 71. Heft 1965 - Stuttgart.

- BÜRGER M., Schlomka R.
Beiträge zur physiologischen Chemie des Alterns der Gewebe.
Z.f.exp.Med. 61 : 465 1928
- BYWATERS E.G.L. Metabolism of Cartilage. Nature 138 : 288 1936
- CHAPELLE A. DE LA, E. Ikkala, Nevanlinna H.R.
Haemophilie A in a girl. A probable exception from sex-linked
recessive inheritance. Lancet 2 : 578 - 580 1961
- CHIARI H. Die "blutigen" Gelenkerkrankungen.
Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie mit
Histologie IX Bd. 2. Teil S. 1 O.Lubarsch, F.Henke 1934 Berlin
- COCCI U. Erleiden der Gelenke: Blutergelenk. Lehrbuch der Röntgendiagnostik.
Schinz W., E. Baensch, E. Friedel, E. Uehliner.
Stuttgart 1952 5. Aufl. Band II
- COLLINS D.H. Haemosiderosis and Haemochromatosis of Synovial Tissue.
J.Bone Joint Surg. 33 - B 436 - 441 1951
- COFFEY J. Certain effects of hemophilia on the growing skeleton.
J.Pediat 16 : 549 1940
- COOKE J.V., Goldring D., Kahn L.I.
The occurrence of changes resembling the inflammatory in skin
injured and incubated after excision. J. of exp.Med. 97 : 651 1953
- DEPALMA A.F., Cotler J.M.
Hemophilic Arthropathy. Arch. Surg. Jg. 72 Nr. 2 S. 247 1956
- DETMER N. Elektronenmikroskopische Aspekte degenerativer Gelenkerkrankungen
und ihre therapeutische Bedeutung. Luitpold 1956 Symposium über
degenerative Gelenkerkrankungen. S. 17 - 33
- DEUTSCH E. Verschiedene Formen der Haemophilie.
Thromb. Diath. Haem. 1 : 93 1957
- DIDISHEIM P., Ferguson J.H., Lewis H.J.
Hemostatic data in relatives of hemophiliacs A and B. Evidence for
modifying the classical sexlinked recessive hypothesis.
Arch.Int.Med. 101 : 347 - 354 1958

DORFMANN A., Ott M.L., Whitney R.

The Hyaluronidase Inhibitor of Human Blood.

J.biolog. Chem. 174 : 621 1948

DOUGLAS A.S., Cook I.A.

Deficiency of antihæmophilic globulin in heterozygotes
hæmophilic females. Lancet II S. 616 - 619 1957

DUBOIS

zitiert nach Fonio. Gaz.med.Paris S. 43 1838

DUBOIS J.L.

L'ostéo-arthropathie hémophilique.

J.Belg.Med.Phys.Rhum. 15 : 85 - 89 1960

EICHLER J.

Tumorähnliche Knochenveränderungen bei Haemophilie.

Fortschr. Röntgenstr. 104 : 103 - 107 1966

ENGELS H.

Über das Blutergelenk und sein Röntgenbild.

Fortschr.d. Röntgenstr. 25 : 197 1917

ENISLIDIS A.C.

Notwendige Fermente der Synovialflüssigkeit für den Stoff-
wechsel des Gelenkknorpels. Zeitschr. f. Orthopädie 101 : 267 1966

EYLAU E.

Intraartikuläre Arthrosebehandlung mit Mucopolysaccharid-Schwe-
felsäureester. Luitpold 1965 Symposium degen. Gelenkerkrankungen
S. 11 - 16

FISCHER J., Landbeck G., Lenz W.

Vergleichende Bestimmungen des AHG bei beiden Geschlechtern.

Klin.Wschr. 36 : 20 1958

FISCHER-WASELS J., Meyer-Arendt J.

Stoffwechselvorgänge im Knorpel bei Arthrosis deformans.

Frankf.Z.Path. 64 : 252 1953

FONIO A.

Das Blutergelenk. Arch. f.klin.Chir. 191/1 : 172 1938

FORDYCE W.

zitiert nach Schloessmann. Fragmenta chirurg. et med. London 1784

FREUND E.

Die Gelenkerkrankungen der Bluter.

Virchows Arch. 256 : 158 1925

- GARDIKAS C., Katsiroumbas P., Kottas C.
The antihæmophilic-globulin concentration in the plasma of female carriers of hæmophilia. *Brit. J. Haemat.* 3 (4) : 377 - 378 1957
- GEIGER M., Duckert F., Koller F.
Quantitative Bestimmung von Faktor VIII und Faktor IX bei Blutersippen. V. Kongr. d. Europ. Ges. f. Haematologie Freiburg 1955
- GIBIAN H.
Mucopolysaccharide und Mucopolysaccharidasen. Wien 1959
- GRAHAM J.B.
Biochemical genetics of blood coagulation.
Amer. J. hum. genet. 8 : 63 1956
- GRANDIDIER A.
De dispositione ad hæmorrhagias letalis hereditaria.
Inaug. Dissert. Marburg 1832
- GREILING H.
Biochemische Probleme des degenerativen Rheumatismus. Symposium über degenerative Gelenkerkrankungen. Luitpold 1965 S. 45 - 61
- GRIGNER P.
L'appoint de la thromboelastographie thérapeutique de l'hémophilie. *Algérie méd.* 60 : 619 - 625 1956
- GROSS R., Mammen D.
Zur Problematik und Differentialdiagnose der weiblichen Hæmophilie. *Medizinische (Stuttgart)* 18 : 680 - 685 1957
- GRUNKE W!
Lehrbuch der Haematologie 2. Aufl. 1966 Jena
- GUGLER E., Rosin S., Bütler R.
Gerinnungsphysiologische Untersuchungen bei heterozygoten Anlageträgerinnen der Hæmophilie. *Schweiz. Med. Wschr.* 95 : 320 - 325 1965
- HACKENBROCH M.
Die degenerativen Gelenkkrankheiten aus der Sicht des Orthopäden. *Zeitschr. f. Rheumaforschung* 17 : 433 1958
- HALDANE J.B.S.
The mutationrate of the gene for hæmophilia and its segregation ratios in males and females. *Ann. Eugen. (Lond)* 13 : 262 1947
- HARDISTY R.M.
Christmas disease in a Woman. *Brit. Med. J.* 5039 : 1039 - 1040 1957

- HENI F., Krauss J. Behandlung der Haemophilie B. Deutsch med. Wschr.
81 : 1603 1956
- HERRMANN J., Landbeck G., Lenz W.
Die Entstehung der Haemophilie A durch Mutationen in der männlichen Keimzelle. Deutsch. Med. Wschr. 91 : 2290 - 2292 1966
- HERZOG K.H. Chirurgische Erfahrung bei Haemophilen.
Münchner Med. Wschr. 102 : 2396 1960
- HILL J.M., Speer R.J.
Combined hemophilia and PTC deficiency. Blood 10 : 357 1955
- HILLS G.M. The Metabolism of articular Cartilage. Biochem. J. London
34 : 1070 1940
- HIRSCHER H. Zur Diagnostik und Therapie d. Hämophilen
Hippokrates 33 : 745 - 752 1962
- HOFFMANN-OSTENHOF O.
Enzymologie. Wien 1954 255
- HOLSTEIN J., Heinrich HG.
Gelenkveränderungen im Röntgenbild bei Thrombopathie. Beitrag zur röntgenologischen Differentialdiagnose der Hämophilie.
Fortschr. Röntgenstr. 93 : 783 - 786 1960
- HOLSTEIN J. Die Gelenkveränderungen bei Haemophilie im Röntgenbild.
(30 Fälle). Deutsch. Ges. Wes. 15 : 2470 - 2476 1960
- " Besondere Befunde von Blutungsfolgen im Röntgenbild der Haemophilie. Deutsch. Ges. Wes. 16 : 1330 - 1336 1961
- HOPFF F. Über die Haemophilie oder die erbliche Anlage zu tödlichen Blutungen. Inaug.-Dissert. Würzburg 1828
- HÖRDER M.-H. Gerinnungsdefekte und ihre Diagnostik.
Arch. f. Kinderh. Kunde. 156 : 110 - 121 1958
- HRODEK O., Hermansky F., Spankova H., Mlejnkova M.
Zur Klinik und Diagnostik der Haemophilie. Fol. haemat. Lpz.
75 (2) : 188 - 197 1957

- IKKALA E. Haemophilie. A study of its laboratory, clinical genetic and social aspects based on known haemophiliacs in Finland. *Scan.J.Clin.Lab. Invest.* 12, Suppl. 46 : 1 - 444 1960
- IMMERMANN H. Allgemeine Ernährungsstörungen Hämophilie. *Ziemssens Handbuch der spez. Path. und Ther.* 13,2 1879 2. Aufl. S. 510
- JOIST H. Die milde Haemophilie. *Fol.Haemat.(Frankfurt)* 7 : 225 - 255 1963
- JONES E.W. Musculoskeletal complications of haemophilia. *California Med.* 88, 316 - 319 1958
- JORDAN H. Our present orthopedic management of hemophilia. Brinkhous K.M. *The Hemophilias Int.Symp.Washington* 1964
- JUNG E.J. The relative frequency of haemophilia A and B. *Thromb.Diath. Haemorrh. (Stuttg.)* 4 : 331 - 335 1960
- IVINS J.C. Bone and Joint Complications of Hemophilia. K.M.Brinkhous: *Hemophilia and Hemophiloid Diseases.Int.Symp.* 1957 S. 225
- KAROBATH H., Undt W.
Zur Frage der Wetterabhängigkeit des Auftretens haemophiler Blutungen. *Wien.Klin.Wschr.* 77 : 373 - 375 1965
- KEEFER C.S., Myers W.K.
Hemophilic Arthritis. *New Engl.J.Med.* 208 : 1183 1933
- KEEFER C.S., Holmes W.F., Myers W.K.
The inhibition of tryptic digestion of cartilage by synovial fluid from patients with various types of arthritis. *J.clin.Invest.* 14 : 131 1935
- KEHRER F.A. Die Haemophilie beim weiblichen Geschlecht. *Arch.f.Gynäkolog.* 1876 Bd. 10 S. 201 - 237
- KEY J.A. Hemophilic Arthritis. *Ann. Surg.* 95 : 198 1932
- KINGMA M.J. Overgrowth in Hemophilia. *Clin.Orthop.* 39 : 199 - 204 1965
- KOCH F. In welchem Lebensalter ist die Diagnose der Haemophilie oder ihre erste Manifestierung möglich. *Med.Klin.* 58 : 1024 - 1028 1963

- KÖNIG F. Die Gelenkerkrankungen bei Blutern. Volkmanns Sammlung
klin.Vorträge 1892 Heft 36
- KOLLER F. Die Blutgerinnung und ihre klinische Bedeutung.
Dtsch.med.Wschr. 81 : 516 - 524 1956
- KOSOWER N., Christiansen R., Morton N.E.
Sporadic cases of hemophilia and the question of a possible sex
difference in mutation rates. Amer.J.hum.Gent. 14 : 159 - 169 1962
- KÜHBÖCK J. Die Haemophilien. Wien.Z.Inn.Med. 39 (3) : 114 - 122 1957
- KUKOWKA A. Kurze Übersicht über die Forschungen, welche zur Klärung der
Haemophilie führten Z.ges.Inn.Med. 18 : 730 - 738 1963
- " Übersicht über die Symptomatologie und Diagnose der echten
Haemophilie.Z.ges.Inn.Med. 18 : 1109 - 1123 1963
- " Abriß der Geschichte der Haemophilie. Dtsch.Ges.Wesen
18 : 2112 1963
- " Therapie der Haemophilie einst und jetzt. Z.ges.Inn.Med.
19 : 677 - 686 1964
- KÜNZER W., Kämmerer B.
Zur ersten Manifestation der Haemophilie im Kindesalter.
Münchener Med.Wschr. 104 : 2381 - 2384 1962
- LACK C.H., Rogers H.J.
Action of plasmin on cartilage. Nature (London) 182 : 948 1958
- LACK C.H. Chondrolysis in arthritis. J.Bone Joint Surg. 41 - B : 384 1959
- LANDBECK G. Beitrag zur Differenzierung und Therapie der haemophilen
Gerinnungsstörung. Ztschr. Kinderh. 78 (3) : 480 - 496 1956
- " Behandlung der Haemophilie. Med. Welt 295 - 303 1960
- LANDBECK G., Schäfer K.H.
Die Behandlung lebensbedrohlicher Blutungen bei der Haemophilie A
durch Blutaustauschtransfusionen. Neue Österr.Z. Kinderheilk.
4 : 85 1959

- LANG J. Vitalfärbung der Gelenkinnenhaut. Anat. Anz. Erg.-H. 323 1954
- " Wachstum und Untergang der Synovialkapillaren. Anat. Anz. Erg. H. 323 1957
- LANGE M. Lehrbuch der Orthopädie und Traumatologie Bd. 2/1 S. 135 - 137 Stuttgart 1965
- LASKIN D. M., Sarnat B. G. The metabolism of fresh, transplanted and preserved cartilage. Surg. Gynec. and Obstet 96 : 493 - 499 1953
- LAVES W. Histologische Untersuchungen über die Wirkung der Hyaluronidase auf Knorpeln. Klin. Wschr. 26 : 534 - 536 1948
- LAYANI F., May V., Pelisson J., Paquet J. Hemophilic arthropathies. Rev. d. Rheum. et d. Mal. ost. art. (Paris) 26 : 463 - 472 1959
- " Les ostéo-arthropathies hémophiliques. A propos de six cas. Sem. Hop. Paris 35 : 3435 - 3449 1959
- LEMP zitiert nach Schloessmann
- LENZ F. Über die krankhaften Erbanlagen des Mannes Jena 1912 1 - 35
- LEWIS J. H., Didisheim P., Ferguson J. H., Li C. C. Genetic consideration in familial hemorrhagic disease. I. the sex-linked recessive disorders, hemophilia and PTC deficiency. Amer. J. hum. Gent. 15 : 53 - 61 1963
- LINDNER J. Über die Bedeutung und das Schicksal makromolekularer Stoffe im menschlichen Organismus mit besonderer Berücksichtigung des Dextran. Ärztl. Forsch. 10 : 1/275 - 298 1956
- LINSER P. Beitrag zur Kasuistik der Blutergelenke. Bruns Beitr. S. 108 1896
- LOSSEN W. Über Vererbung familiärer Merkmale, speziell den Vererbungsmodus der Bluterkrankheit und Versuch seiner Erklärung. Deutsch. Z. f. Chir. S. 282 - 296 1914

LUCAS O.N., Caroll R.T., Finkelmann A., Tocantis L.M.

Tooth extractions in haemophilia. Control of bleeding without use of blood, plasma or plasma fractions. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 8 : 205 1962

LUTWAK-MANN C. Enzyme systems in articular cartilage. *Biochem.J.* 34 : 517 - 527 1940

McMAHON J.S., Blackburn C.R.R.

Haemophilic pseudotumor. A report of a case treated conservatively. *Aust.N.Z.Surg.* 29 : 129 - 134 1959

MAIBACH E. Histochemische Untersuchungen an der Synovialmembran als Beitrag zum Problem der Herkunft der Synovia. *Acta Anat.* 17, 18 : 175 1953

" Histochemische Untersuchungen am Gelenkknorpel in verschiedenen Lebensaltern. *Z.f.Rheumaforschung* 23 : 184 1964

MARGOLIUS jr. A., Ratnoff O.D.

A laboratory study of the carrier state in classic hemophilia. *J.Clin.Invest.* 35 : 1316 - 1323 1956

MARX R. Über Haemophilie und Pseudohaemophilie.

Münchner Med. Wschr. 20 : 881 - 885 1959

MARX R., Alebouyeh M.

Topohämastaseologische Studien zur Pathogenese der Arthrosis haemophilica. *Proc. 10. Congr.europ.soc.Haemat.Strasbourg* 1965 part II S. 1042 - 1045 Basel 1967

MELLMANN W.J., Wolman I.J., Wurzel H.A., Moorhead P.S., Qualls D.H.

A chromosomal female with haemophilia A. *Blood* 17 : 719 - 727 1961

MEYER K. The Biological Significance of Hyaluronic Acid and Hyaluronidase. *Physiol.Rev.* 27 : 340 1947

MILLER S.P., Siggerud J.

Abnormal blood coagulation in carriers of hemophilia. *J.Lab.Clin.Med.* 63 : 621 - 637 1964

- MONTIGEL C. Wissenschaftliche Tabellen. Documenta Geigy 1960 6. Aufl. S. 552
- NASSE C.F. Von einer erblichen Neigung zu tödlichen Blutungen. Horns Arch.
S. 385 1920
- NEFF G. Chirurgische, pathologisch-anatomische und therapeutische
Probleme bei der Hämophilie. Helv. Chir. Acta 30 : 170 - 173 1963
- NIHLEHN J.-E., Nilsson J.M.
Haemophilie B in a girl. Throm. Diath. haemorrh. Stuttg.
7 : 552 - 557 1962
- NILSSON J.M., Blombäck M., Thiléu A., Francken I.V.
Carriers of hemophilia A. a laboratory study. Nature (London)
181 : 711 1958
- NEUBERGER A., Perrone J.C., Slack H.G.B.
The Relative Metabolic Inertia of Tendon Collagen in the Rat.
Biochem. J. 49 : 199 1951
- OTTE P. Zur Problematik der Regeneration des Gelenkknorpels. Luitpold:
Symposion degenerativer Gelenkerkrankungen 1965 S. 63 - 79
- OTTO J.C. An account of an haemorrhagic disposition existing in certain
families. The Med. Repositora New York 1803
- OTTOLANDER G. J.H. den
Die Häufigkeit der Haemophilie A und B in Holland.
Vox Sang. 5 : 121 - 124 1955
- PATEK A.J., Stentson R.P.
Hemophilia. I. The abnormal coagulation of the blood and its
relation to the platelets. J. Clin. Invest. 15 : 531 1936
- PATEK A.J., Taylor F.H.L.
Hemophilia, II. Some properties of a substance obtained from
normal human plasma effective in accelerating the coagulation
of hemophilic blood. J. Clin. Inverst. 16 : 113 1937
- PETERSEN O.H. Das Blutergelenk und seine Beziehung zu den deformierenden Ge-
lenkerkrankungen. Archiv für clin. Chir.: Vol. 126 : 456 1923

- PITNEY W.R., Arnold B.J.
Plasma antihæmophilic factor (AHF) concentrations in families of patient with hæmorrhagic states. *Brit.J.Hæmat.* 5 : 184 1959
- POLA V.
Klassische Hæmophilie. Ihre Manifestierung beim weiblichen Geschlecht. *Blut* 11 : 294 - 305 1965
- QUICK A.J.
On the demovement of the basic defect in hæmophilia. *Bull Fac.Méd. Istanbul* 18: 410 - 417 1955
- "
Fundamental aspects of hæmophilia. *Acta hæmat (Basel)* 20 : 115 - 117 1958
- "
Sporadic hæmophilia. *Arch. Intern.Med.* 106 : 335 - 340 1960
- RAMGREN O.
Hæmophilia in Sweden. III. Symptomatology, with special reference to differences between hæmophilia A and B. *Acta med. Scand.* 171 : 237 - 242 1962
- RAPAPORT S.I., Patch M.J., Moore F.J.
Antihæmophilic globulin levels in carriers of hæmophilia A. *Amer.J.Clin.Invest.* 39 : 1619 - 1625 1960
- RATNOFF O.D., Margolius jr.A.
On the epidemiology of hæmophilia and Christmas disease. *New.England J.Med.* 256 : 845 - 846 1957
- REINICKE, Wohlwill
Über hæmophile Gelenkerkrankungen. *Arch. klin.Chir.* 154 : 424 1929
- RICHTERICH R.
Enzymopathologie. Berlin 1958 1. Aufl.
- ROPES M.W., Bauer W.
Synovial Fluid Changes in Joint Disease. Harvard Univ. Press., Cambridge, Massachusetts 1953
- RÖSSLER H.
Neuere Erkenntnisse über die Biologie der Mesenchymalerkrankungen. *B.-H.Z.f.O.* 86 1955 Stuttgart
- ROTHSCHILD J.
Über das Alter der Hæmophilie. Inaug.-Dissert. München 1882

- RUCKERS J., Reissland G.
Untersuchungen über den Gewebsstoffwechsel von stratum
synoviale und Gelenkknorpel des Kniegelenkes beim Kaninchen.
Z.f. Rheumaforschung 19 : 135 1960
- RUTSCHMANN J.P. L'hémophilie. Praxis (Bern) 52 : 1360 - 1367 1963
- SAHLI H. Über das Wesen der Haemophilie. Z.f.klin.Med. 56 : 264 1905
- SCHALLOCK G., Lindner H.
Beitrag zur Frage der Entmischungszustände in den Grundsubstanzen
des Bindegewebes. Medizinische 1 : 12 1957
- SCHLOESSMANN H. Die Haemophilie. Neue deutsche Chir. 1930 Stuttgart
- SCHMUTZLER R. Haemophilie und verwandte haemorrhagische Diathesen.
Schweiz.Med.Wschr. 95 : 854 - 859 1965
- " Die Differenzierung der haemophilen Syndrome (AHG, PTC, PTA).
Medizinische 51 : 1889 - 1894 1957
- " Haemophile Syndrome und ihre Behandlung.
Z.ges.inn.Med. 13 (21) : 841 - 853 1958
- SCHÖNLEIN J.L. Allgemeine und spezielle Pathologie und Therapie.
Würzburg 1932
- SCHRÖDER G. Beitrag zur Differentialdiagnose der haemophilen Gelenkerkrankungen bei Kindern. Mschr.Kinderheilk. 103 (11) : 480 - 482 1955
- SEIFERT E. Die Chirurgie der Gelenke mit Ausschluß der Tuberculose.
Kirschner und Nordmann: Die Chirurgie Bd II, 2 1930 S. 1191
Berlin-Wien
- SIMPSON N.E., Biggs R.
The inheritance of christmas factor. Brit.J.haemat.
8 : 191 - 203 1962
- SJÖLIN K.E., Astrup T.
Presence of a thromboplastin inhibitor and plasminogen activator
in the joint of a haemophilic patient. Danish Med.-Bull. 5 (7) :
242 - 245 1958

- SJÖLIN K.E. Classical haemophilia (AHG-deficiency) and Christmas Factor (PTC) deficiency as simultaneous defects. *Acta med. scand.* (Stockholm) 159 : 7 - 12 1957
- SONNENSCHN A. Biologie, Pathologie und Therapie der Gelenke. Dargestellt am Kniegelenk. Basel 1952
- SOULIER J.P. Transmission de l'hémophilie. Remarques tirées de l'étude de 151 cas. 5. Congr. Europ. Ges. Haemat. 1956 381 - 396
- SPERLING E. Pathologische Oberschenkelfraktur bei Haemophilie. *Zbl.Chir.* 84 : 1541 1958
- STEFANOVIC S., Rolovic Z., Zujevic J.
Hémophilie. A chez une fillette. *Sang.* 30 : 858 - 861 1959
- STEIN H., Doll E. Intraossale Blutungen bei Haemophilie *Fortschr. Röntgenstr.* 91 (6) : 746 1959
- STEINER O. Über die Haemophilie und die Blutergelenke. Inaug.Dissert. Würzburg 1918
- STIRIS G. Bone and joint changes in haemophilia. *Acta radio.* Stockholm 49 (4) : 269 - 275 1958
- SWANTON M.C. The Pathology of Hemarthrosis in Hemophilia and Hemophiloid Diseases. Brinkhous K.M. *Internat. Symp. Hemophilia and Hemophiloid Diseases* 1957 S. 219
- TENGBERG J.E., Ramgren O., Plengier L.
Hemophilic arthropathy. *Acta Rheum. Scand.* 6 : 135 - 143 1960
- TILLMANN V. Zur Frage des Blutergelenkes. *Deutsche Ärztetagung* 1900 S. 421
- VALDERRAMA DE F., Matthews J.M.
The haemophilic pseudotumor or haemophilic subperiosteal haematoma. *J. Bone Joint Surg.* 47-B: 256 - 265 1965
- VOGEL F. Genetics Problems in hemophilia. *Langenbecks Arch.Klin.Chir.* 294 : 533 - 551 1960

- VOLKMANN zitiert nach Schloessmann
- VIERNSTEIN K. Untersuchungen über den normalen und arthrotischen Gelenkknorpel. Habil-Schrift München 1959
- " Untersuchungen über den Stoffwechsel an normalem Gelenkknorpel. Z.f. Orthopädie 92 : 4 1960
- " Über die Wirkung von Eleparon bei intraartikulärer Anwendung. Med.Klin. 59 : 305 - 309 1964
- VIRCHOW R. Die Bluterkrankheit. Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie 1854
- WACHSMUTH Die Bluterkrankheit. Z.Deutsch.Chir.-Verein 1849
- WEBB J.B., Dixon J. Haemophilia and haemophilic arthropathy. An historical review and a clinical study of 42 cases. Ann.Rheum.Dis. 19 : 143 - 157 1960
- WELLER S., Mössner G., Figlarek E., Maurer H.
Therapeutische Gesichtspunkte bei der Behandlung von offenen Gelenkverletzungen und beginnende Gelenkinfektion.
Deutsch. med.Wschr. 89 : 1204 - 1207 1964
- WILKINSON J.E., Nour-Eldin F., Israels M.C.G., Barret K.E.
Hemophilic syndromes. A survey of 267 Pat. Lancet II: 947 - 950 1961
- WOLF CH.R., Mankin H.J.
The effect of experimental hemarthrosis on articular cartilage of rabbit knee joints. J.Bone Joint Surg. 47-A : 7 - 12 1965
S. 1203 - 1209
- ZIFF M., Gribetz H.J., Lospalluto J.
Effekt of leukocyte and synovialmembrane extracts on cartilage mucoprotein. J.clin.Invest. 39 : 405 1960
- ZIFF M., Simson J., Scull E., Smith A., Shatton J., Mainland D.
Aminotripeptidase content of Synovial fluid in arthritis diseases. J.clin.Invest. 34 : 27 1955.

Für die Themenstellung und für zahlreiche wertvolle
Diskussionen möchte ich Herrn Priv.Do. Dr. G.Glogowski
meinen Dank aussprechen.

Herrn Prof.Dr.M.Lange danke ich für das Interesse, das
er der Arbeit entgegenbrachte.

Dagmar Stelzl

Lebenslauf

Am 2. August 1942 wurde ich, Dagmar Stelzl, als zweites Kind des praktischen Arztes Dr. med. Franz Stelzl dessen Ehefrau Elisabeth, geb. Dautl, in Falkenstein/Opf. geboren.

Von September 1948 bis Juli 1952 besuchte ich die Volksschule in Mindelheim. Das humanistische Gymnasium besuchte ich von 1952 bis 1958 in Memmingen und von 1958 bis 1962 in Kempten, wo ich auch das Abitur machte.

Seit November 1962 bin ich an der medizinischen Fakultät der Ludwig - Maximilian - Universität in München immatrikuliert. Die ärztliche Vorprüfung legte ich im April 1965 ab.

